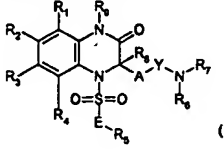
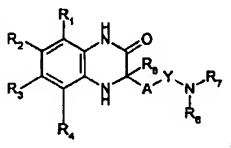


| | |
|---|---|
| <p>2003-210453/20 B02 FARB 2001.07.17 BAYER AG *WO 2003007958-A1 2001.07.17 2001-1034721(+2001DE-1034721) (2003.01.30) A61K 31/498, A61P 29/00, C07D 241/38, 241/50, 401/06, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 413/14, 513/04 New 1-sulfonyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline derivatives, are bradykinin B-1 receptor antagonists especially useful for treating or preventing pain (Ger) C2003-053826 N(AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW) R(AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW) Addnl. Data: BEYREUTHER B, HAHN M, KALLUS C, KRUEGER J, MEIER H, REISSMUELLER E, TELAN L, WITTKA- NOPPER R, KROLL M 2002.07.04 2002WO-EP07416</p> | <p>B(6-D6, 14-C1, 14-C9B, 14-D2B, 14-F2, 14-F7, 14- K1A, 14-N4, 14-S1, 14-S4, 14-S6) .7 NOVELTY (1-((Hetero)aryl- or (hetero)alkyl-sulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4- tetrahydro-2-quinoxaliny)-alkanoamide or -alkanesulfonamide derivatives (I) are new. DETAILED DESCRIPTION Quinoxalinone derivatives of formula (I) (including enol tautomers in which -N(R₆)C(O)- is replaced by -N=C(OR₆)-) and their salts, hydrates and/or solvates are new.  (I) A = 1-6C alkanediyl; E = direct bond or 1-6C alkanediyl;</p> |
|---|---|

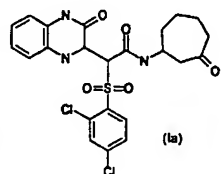
WO 2003007958-A+

| | |
|--|---|
| <p>Y = CO or SO₂; R₁ - R₄ = H, halo, CF₃, OCF₃, OH, NO₂, CN, NH₂, alkyl, alkoxy, alkylthio, mono- or dialkylamino, acyl, acyloxy, acylamino, alkoxycarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, CONH₂ or COOH; R₅ = aryl or 5-10 membered heteroaryl (both optionally substituted by one or more of halo, CF₃, OCF₃, OH, NO₂, CN, NH₂, alkyl, alkoxy, alkylthio, mono- or dialkylamino, acyl, acyloxy, acylamino, alkoxycarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, CONH₂, COOH, (CH₂)₃, (CH₂)₄, OCH₂O or OCH₂CH₂O; or phenoxy, phenyl or heteroaryl (all optionally substituted by one or more of CF₃, alkyl, alkoxy or halo); R₆, R₇ = H, aryl, 5-10 membered heteroaryl, 3-12 membered carbocyclyl, 4-12 membered heterocyclyl or 1-10C alkyl (optionally substituted by halo, alkoxy, aryl, 5-10 membered heteroaryl, 3-12 membered carbocyclyl or 4-12 membered heterocyclyl) (where aryl, heteroaryl, heterocyclyl and carbocyclyl rings are optionally substituted by one or more of halo, CF₃, OCF₃, OH, NO₂, CN, NH₂, alkyl, cycloalkyl, 5- 7 membered heterocyclyl, alkoxy, phenoxy, alkylthio, mono- or dialkylamino, acyl, acyloxy, acylamino, alkoxycarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, CONH₂, COOH, phenyl,</p> | <p>(CH₂)₃, (CH₂)₄, OCH₂O or OCH₂CH₂O); NR₆R₇ = 4-12 membered heterocycle (optionally substituted by one or more of halo, CF₃, OCF₃, OH, NO₂, CN, NH₂, alkoxy, mono- or dialkylamino, acyl, acyloxy, acylamino, alkoxycarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, CONH₂ or COOH; or alkyl, cycloalkyl or phenyl (all optionally substituted by halo, phenyl (optionally substituted by one or more halo or Me), alkyl, alkoxy or alkylthio); R₈ = H or 1-3C alkyl (optionally substituted by F); R₉ = H or alkyl; and provided that the compound 2-(3-oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4- tetrahydro-2-quinoxaliny)-N-phenylacetamide is excluded. Unless specified otherwise, alkyl or acyl moieties have 1-6C, cycloalkyl moieties 3-8C and aryl moieties 6-10C; INDEPENDENT CLAIMS are also included for: (1) the preparation of (I); and (2) new quinoxalinone derivative intermediates of formula (V).</p> |
|--|---|

WO 2003007958-A+

| | |
|---|--|
| <p>2003-210453/20</p>  (V) ACTIVITY Analgesic; Antiasthmatic; Antidiabetic; Vasotropic; Antiallergic; Antiinflammatory; Antibacterial; Immunosuppressive; Antiarteriosclerotic; Neuroprotective; Antirheumatic; Antiarthritic. MECHANISM OF ACTION Bradykinin B-1 Receptor Antagonist. 2-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-N-(3-oxo-cycloheptyl)-2-(3-oxo- 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-2-yl)-acetamide (Ia) had IC ₅₀ 17 nM in an <i>in vitro</i> B-1 receptor antagonist assay. USE | <p>(I) are medicaments, specifically used for the treatment and/or prevention of pain states (claimed), including acute or chronic pain, especially cancer-induced pain, chronic neuropathic pain or other types of chronic pain. (I) are also useful for treating asthma, diabetic vasculopathy, rhinitis, septic shock, atherosclerosis, multiple sclerosis or rheumatoid arthritis. SPECIFIC COMPOUNDS 310 Compounds (I) are disclosed, e.g. 2-(2,4-dichloro-benzenesulfonyl)-N-(3-oxo-cycloheptyl)-2-(3-oxo- 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-2-yl)-acetamide (Ia).</p> |
|---|--|

WO 2003007958-A+



ADMINISTRATION

(I) are preferably administered orally, transdermally or parenterally. Dosage is 0.001-25 (preferably 0.1-10) mg/kg.

EXAMPLE

A solution of 2-(1-(mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)-acetic acid (1.00 g), cycloheptylamine (291 mg), 1-hydroxy-1H-benzotriazole (383 mg), N'-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride (567 mg) and triethylamine (521 mg) in dimethyl formamide (10 ml) was stirred overnight at room temperature, diluted with ethyl acetate, washed, dried and evaporated. The residue was purified by chromatography to give 2-(1-(mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)-acetic acid

cycloheptylamide (550 mg; 44%).

DEFINITIONS

Preferred Definitions:

A = CH₂;

E = direct bond;

Y = CO;

R₁-R₄ = H or halo;

R₅ = phenyl (optionally substituted by 1-3 of Me, isopropyl, halo, CF₃ and/or OCF₃);

R₆, R₇ = H (but not both H) or alkyl; or phenyl or 5-8 membered carbocyclyl (both optionally substituted by one or more of halo, CF₃, OCF₃, Me and OMe);

R₈, R₉ = H.

TECHNOLOGY FOCUS

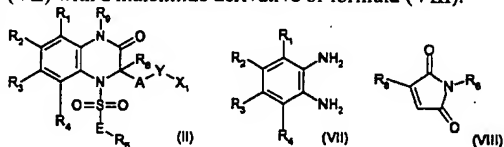
Organic Chemistry - Preparation: Claimed preparation of (I) involves: (i) reacting an acid or acid halide of formula (II) (or the corresponding enol tautomer) with an amine of formula NHR₇R₈ (III) (or its salt) in a solvent, optionally in presence of a base and/or a condensing agent; or

WO 2003007958-A+/

2003-210453/20

(ii) reacting (V) with a sulfonyl halide of formula X₃-SO₂-E- R₅ (VI) in a solvent, optionally in presence of a base.

Preferred Starting Materials: Typically (V; A-Y = CH₂-CO; R₇ = H) are prepared by reacting a phenylene diamine derivative of formula (VII) with a maleimide derivative of formula (VIII).

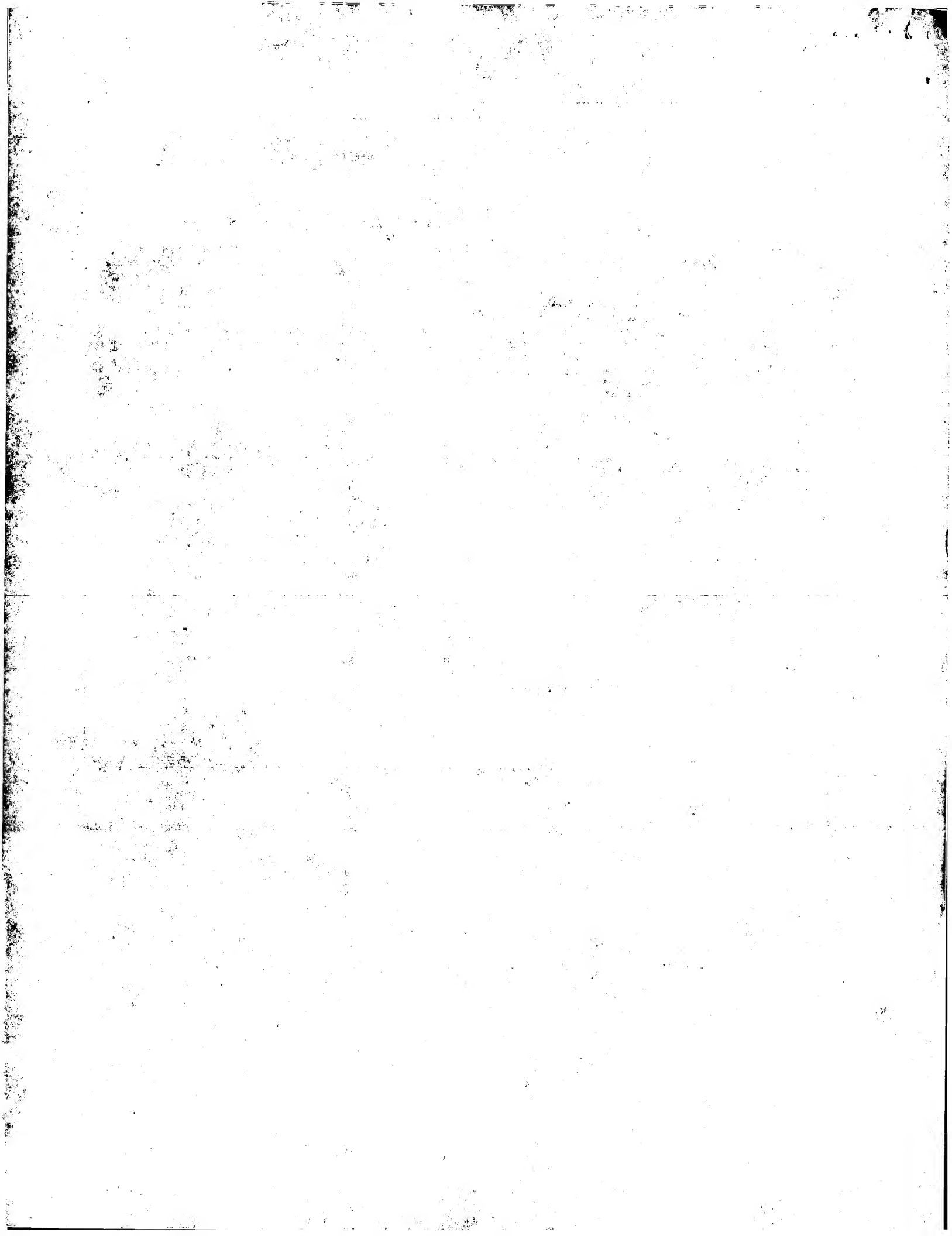


X₁ = halo (preferably Cl or Br) or OH;

X₃ = halo (preferably Cl or Br).

(160pp2400DwgNo.0/0)

WO 2003007958-A/4



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/007958 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/498,
A61P 29/00, C07D 241/50, 241/38, 405/12, 409/12,
401/12, 401/06, 403/12, 413/12, 413/14, 513/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07416

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juli 2002 (04.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 34 721.9 17. Juli 2001 (17.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BEYREUTHER,

Bettina [DE/DE]; Weiherstrasse 6, 40219 Düsseldorf
(DE). HAHN, Michael [DE/DE]; Tönniesbrucher Feld
28, 40764 Langenfeld (DE). KALLUS, Christopher
[DE/DE]; Constantinstrasse 94, 50679 Köln (DE).
KRÜGER, Joachim [DE/DE]; Golzheimer Platz 4,
40474 Düsseldorf (DE). MEIER, Heinrich [DE/DE];
Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). REISMÜLLER,
Elke [DE/DE]; Selmaeweg 59, 42117 Wuppertal (DE).
TELAN, Leila [US/DE]; Rabenweg 42, 42115 Wup-
pertal (DE). WITTKA-NOPPER, Reilinde [DE/DE];
Kirchstrasse 28, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). KROLL,
Mathias [DE/DE]; Klarastrasse 9, 45130 Essen (DE).

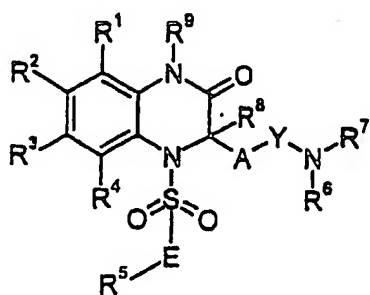
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

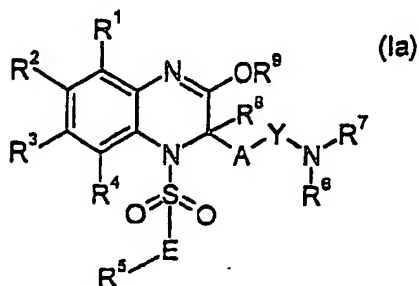
(54) Title: TETRAHYDROQUINOXALINES ACTING AS BRADYKININ ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: TETRAHYDROCHINOXALINE ALS BRADYKININANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to novel tetrahydroquinoxalines of structure I/la, to a method for producing the same and to the use thereof for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular for the treatment and/or prophylaxis of painful conditions. The compounds have an affinity to the bradykinin-1 receptor.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Tetrahydrochinoxaline der Struktur I/la und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen. Die Verbindungen besitzen Affinität zum Bradykinin-1 Rezeptor.



WO 03/007958 A1



(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

TETRAHYDROCHINOXALINE ALS BRADYKININANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft neue Tetrahydrochinoxaline und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen.

Kinine sind Peptide, welche aufgrund von Verletzungen, Entzündungen, Asthma sowie bei anaphylaktischem und endotoxischen Schock in Plasma (Bradykinin) und peripherem Gewebe (Kallidin) gebildet werden. Zusätzlich zu der wichtigen Rolle, die Kinine in der Herzkreislaufhomöostase oder der Kontraktion und Relaxation der glatten Muskulatur (Bhoola al. *Pharmacol. Rev.* 1992, 44, 1-80) spielen, führen sie vor allem zu Schmerz, Entzündung und Hyperalgesie. Indem sie ihrerseits die Produktion von anderen Schmerzmediatoren wie Prostaglandinen, Tachykininen und Interleukinen fördern, kommt es zu einer weiteren Potenzierung der Schmerzantwort.

Kinine wirken über zwei Gq/11-Protein gekoppelte 7 Transmembran-Rezeptor-Subtypen: während der Bradykinin 2-Rezeptor (B2-R) von Bradykinin und Kallidin aktiviert wird, sind deren Hauptfragmente des-Arg9-Bradykinin und des-Arg10-Kallidin die bevorzugten Agonisten für den Bradykinin 1-Rezeptor (B1-R). Rezeptoraktivierung führt zum Einen zur Stimulierung der Phospholipase C und somit zur Freisetzung von intrazellulären Calciumionen und zum Anderen zur Aktivierung der Phospholipase A2, die über die Proteinkinase C Ionenkanäle öffnet und damit die Depolarisation und Erregung der Zelle bewirkt (Textbook of Pain, 4. Aufl.; Wall und Melzack, Hrsg.; Edinburgh, 1999, S.61-62).

Der B1-R ist im Gegensatz zum B2-R unter physiologischen Bedingungen herunterreguliert, und wird durch Stimulierung von krankheitsbedingten Mediatoren, z.B. Interleukinen, in Zellen exprimiert und hochreguliert. Er trägt daher vor allem zur chronischen Phase der inflammatorischen Antwort sowie zur Aufrechterhaltung von persistierender Hyperalgesie bei. Zudem ist der B1-R an der zentralen Sensitivierung (Pesquero et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 8140-8145) und an der

Modulation der spinalen Plastizität beteiligt (Wotherspoon, G. und J. Winter *Neurosci. Lett.* 2000, 294, 175-178).

5 B1-R-Antagonisten sind daher sinnvoll einzusetzen zur Behandlung von Patienten mit inflammatorischen Schmerzen, neuropathischen Schmerzen und Rückenschmerzen (lower back pain), Schmerzen assoziiert mit Osteoarthritis sowie Schmerzen assoziiert mit einer anderen Ätiologie.

10 Des weiteren sind B1-R-Antagonisten geeignet für die Behandlung von Asthma, diabetischer Vaskulopathie, Rhinitis, Septischem Schock, Atherosclerose, Multipler Sklerose oder rheumatischer Arthritis.

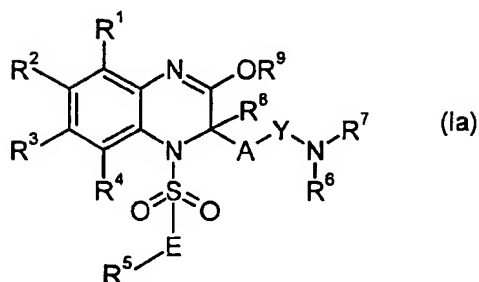
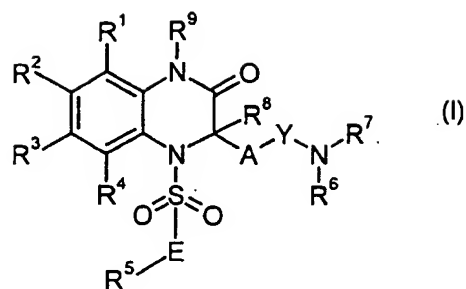
15 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid ohne Angabe einer technischen Wirkung ist aus *CAPLUS* 1973, 136227 bekannt.

In EP-A-0 509 398 und WO 00/00478 werden Tetrahydrochinoxaline als HIV-Reverse Transkriptase Inhibitoren zur Behandlung von Viruserkrankungen beschrieben.

20 Die DE-A-43 41 663 offenbart Tetrahydrochinoxaline als Endothelin Rezeptor Antagonisten zur Behandlung von u.a. Migräne.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

- 3 -



in welchen

A für (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

5

E für eine Bindung oder (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

Y für CO oder SO₂ steht,

10 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl
15 oder Carboxy stehen,

R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro,
20 Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio,

5 Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

10 worin gegebenenfalls Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits gleich oder verschieden mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

15 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, oder

20 für gegebenenfalls mit Halogen oder einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

25 wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

30 oder

- 5 -

5 R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocycl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

10 wobei gegebenenfalls Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind, worin Phenyl seinerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen oder Methyl substituiert ist,

15 R⁸ für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Fluor substituiertes (C₁-C₃)-Alkyl steht,

20 R⁹ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

30

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure,
10 Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B.
15 Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

20 Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Wasser.

Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.

25 (C₁-C₆)-Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl. Besonders
30 bevorzugt sind Acetyl und Ethylcarbonyl.

- 7 -

5 (C₁-C₆)-Acyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Acetyloxy, Ethylcarbonyloxy, Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, Butylcarbonyloxy, Isobutylcarbonyloxy, Pentylcarbonyloxy und Hexylcarbonyloxy. Besonders bevorzugt sind Acetyloxy und Ethylcarbonyloxy.

10 (C₁-C₆)-Acylamino steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der über ein Stickstoffatom gebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Acetyl-amino, Ethylcarbonylamino, Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, Butylcarbonylamino, Isobutylcarbonylamino, Pentylcarbonylamino und Hexylcarbonylamino. Besonders bevorzugt sind Acetylamino und Ethylcarbonylamino.

15 (C₁-C₆)-Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethylen, Ethan-1,1-diyl, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl. Bevorzugt ist Methylen.

20 (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

30 (C₁-C₁₀)-, (C₁-C₆)- und (C₁-C₃)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10, 1 bis 6 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist im Fall von (C₁-C₁₀)- Alkyl ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlen-

stoffatomen, im Fall von (C₁-C₆)- Alkyl ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, im Fall von (C₁-C₃)- Alkyl Methyl. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit
5 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

(C₁-C₆)-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert. Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.
10

Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, Cyclopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino, Cyclopentylamino und n-Hexylamino.
15

Di-(C₁-C₆)-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Methyl-*N*-cyclopropylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propyl-amino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.
20
25

Mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und die über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, Cyclopropyl-
30

aminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, Cyclopentylaminocarbonyl und n-Hexylaminocarbonyl.

5 Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen und die über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-cyclopropylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

15 (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

20 Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

25 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen mono- oder polycyclischen, carbocyclischen Rest mit 3 bis 12 Ringatomen. 3- bis 10-gliedriges, insbesondere 3- bis 8-gliedriges Carbocyclyl sind bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Carbocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Carbocyclyl. Die Carbocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Carbocyclyl-Reste sind bevorzugt. Ebenso bevorzugt sind (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, ganz besonders (C₄-C₇)-Cycloalkyl. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl,

30

Cyclohexyl, Cycloheptyl, Norborn-1-yl, Norborn-2-yl, Norborn-7-yl, Norborn-2-en-7-yl, Cyclooctyl, Cubyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Decalanyl, Adamant-1-yl, Adamant-2-yl.

5 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt:

10 Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

4- bis 12-gliedriges und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl stehen im Rahmen der

15 Erfindung im allgemeinen für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 12 bzw. 5 bis 7 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind O, N

20 und S bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei

25 Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrroliny, Piperidiny, Morpholiny, Perhydroazepiny.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich

30 oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

- 11 -

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welchen

5

A, E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die obengenannte Bedeutung haben,

und wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

10

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welchen

A für Methylen steht, und

20

E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

25

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

30

in welcher

- 12 -

Y für CO steht, und

E, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die obengenannte Bedeutung haben,

5 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

10 Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welchen

15 R⁵ für Phenyl steht, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

E für eine Bindung steht, und

20 A, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die obengenannte Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

25 mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

30 in welchen

- 13 -

A für (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

E für eine Bindung oder (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

5 Y für CO steht,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Tri-
fluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl,
(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-
10 C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl,
Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebe-
nenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt
15 aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro,
Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio,
Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-
Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-
carbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-
20 1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-
diyl substituiert sind,

worin gegebenenfalls Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrer-
seits gleich oder verschieden mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
25 Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-
gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, oder

30

für gegebenenfalls mit Halogen oder einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

5

wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

10

15

oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

20

25

wobei gegebenenfalls Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind, worin Phenyl seinerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen oder Methyl substituiert ist,

30

- 15 -

R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff steht,

5

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyl]-N-phenylacetamid.

10

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

in welchen

15 A für Methylen oder Ethylen steht,

E für eine Bindung, Methylen oder Ethylen steht,

Y für CO steht,

20

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

25 R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Phenoxy, Dimethylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl und Butan-1,4-diyl substituiert sind,

30

wobei Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und und

5 für Wasserstoff, Phenyl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, oder

für gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

10 wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl und Butan-1,4-diyl substituiert sind,

20 oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Tri-
25 fluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

30 wobei Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sind,

R⁸ für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Fluor substituiertes (C₁-C₃)-Alkyl steht,

5 R⁹ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

10 mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia),

15 in welchen

A für Methylen oder Ethylen steht,

E für eine Bindung, Methylen oder Ethylen steht,

20

Y für CO steht,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

25

R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Phenoxy, Dimethylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl und Butan-1,4-diyl substituiert sind,

30

wobei Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

5 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Phenyl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, wobei R⁶ und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, oder

10 für gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

15 wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl und Butan-1,4-diyl substituiert sind,

20

oder

25 R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

- 19 -

wobei Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sind,

5 R⁸ für Wasserstoff steht,

 R⁹ für Wasserstoff steht,

 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

10

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und

15

(Ia),

in welchen

A für Methylen steht,

20

E für eine Bindung steht,

Y für CO steht,

25 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Halogen stehen,

 R⁵ für Phenyl steht, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei
 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy,
30 Halogen, p-Chlorphenoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert
 ist,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Phenyl oder 5- bis 8-gliedriges Carbocyclyl stehen, wobei R⁶
und R⁷ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

5

oder

10

für gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy,
Phenyl, 5- bis 8-gliedriges Carbocyclyl und 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl
substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

15

wobei gegebenenfalls Phenyl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder
verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-
gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl und Butan-
1,4-diyl substituiert sind, und

R⁸ für Wasserstoff steht,

20

R⁹ für Wasserstoff steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

25

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxal-
inyl]-N-phenylacetamid.

Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und
(Ia),

30

in welchen

A für Methylen steht,

E für eine Bindung steht,

5 Y für CO steht,

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Halogen stehen,

10 R^5 für Phenyl steht, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Isopropyl, Halogen, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und

15

für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder 5- bis 8-gliedriges Carbocyclyl stehen, wobei R^6 und R^7 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind und wobei gegebenenfalls Carbocyclyl und Phenyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl und Methoxy substituiert ist,

20

R^8 für Wasserstoff steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

25

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

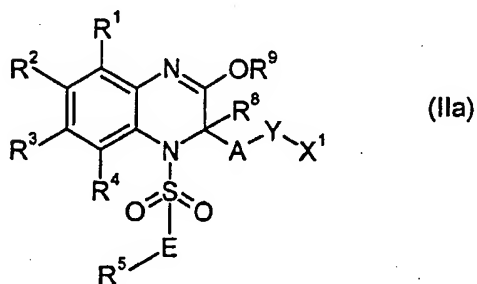
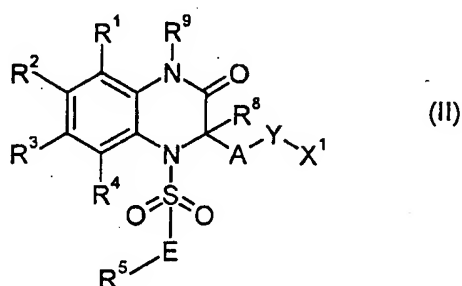
30

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln (I) und (Ia).

Bei Verfahren

5

[A] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (IIa),



in welchen

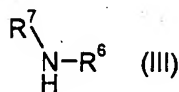
10

A, E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

X¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

15

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



oder deren Salzen, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salzen,

in welcher

5

R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

im Falle, dass X^1 für Halogen steht,

10

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0 °C bis 50 °C bei Normaldruck, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) um.

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

20

25

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin.

Im Falle, dass X^1 für Hydroxy steht,

30

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (IIa),

in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) um.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen; Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen; oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N','-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

- 25 -

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4- Dimethylaminopyridin oder Diisopropyl-
 5 ethylamin.

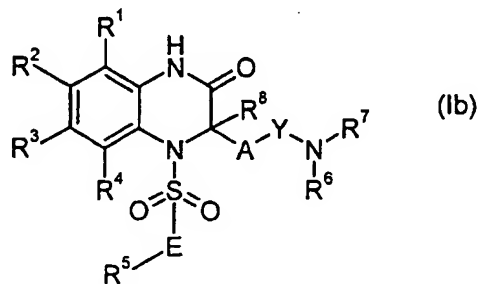
Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), sowie die Kombination von N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) und 1-Hydroxybenztriazol (HOBt) und die Kombination von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) und Diisopropylethylamin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (IIa) ist weiter unten beschrieben: (II-1) bzw. (IIa-1) für Y = CO, (II-2) bzw. (IIa-2) für Y = SO₂.

20 Bei Verfahren

[B] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib),



25 in welcher

A, E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),



in welcher

R¹⁰ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, und

10 X² für Halogen, bevorzugt Brom oder Iod, steht,

in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) um.

15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran und Methylenchlorid.

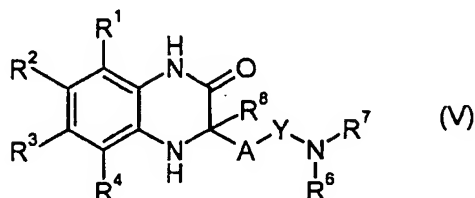
25 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, Kaliumhexadimethyldisilazid, Lithiumhexadimethyldisilazid oder DBU, bevorzugt Kaliumhexadimethyldisilazid oder Natriumhydrid.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

- 27 -

Bei Verfahren

[C] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (V),



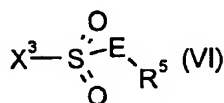
5

in welcher

A, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),



in welcher

15

E und R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

X³ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

20

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib) um.

25

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, 2-Butanon,

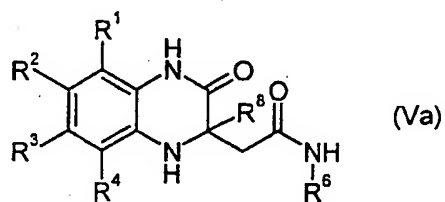
Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Pyridin, Acetonitril, Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin, bevorzugt sind Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Pyridin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) können in Analogie zum weiter unten angegebenen Syntheseverfahren für die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) aus den entsprechenden Edukten hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (Va),

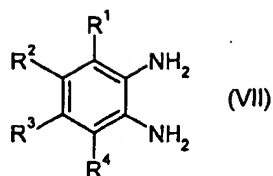


in welcher

R¹, R², R³, R⁴, R⁶ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VII),

- 29 -

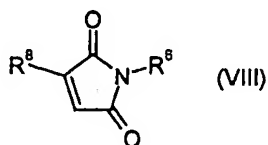


in welcher

R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII),



in welcher

10

R⁶ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

15

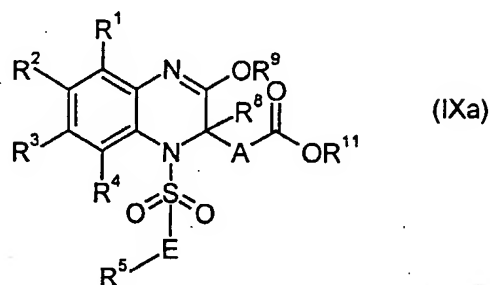
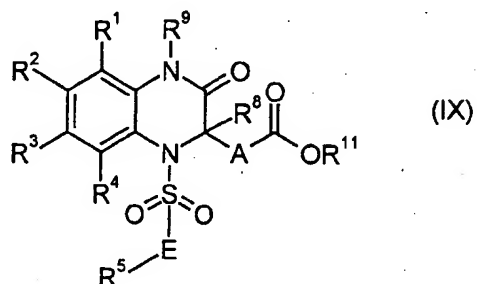
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemische der genannten Lösungsmittel, gegebenenfalls mit Wasser, bevorzugt ist ein Gemisch aus Ethanol und Wasser.

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII) und (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. für (VIII): J. Romanenko, et al., Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.) 9, 1973, 244).

25

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II-1) oder (IIa-1) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) bzw. (IXa),



5 in welchen

A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl und Ethyl, steht,

10

mit Basen, in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 60°C bei Normaldruck, um.

15

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid.

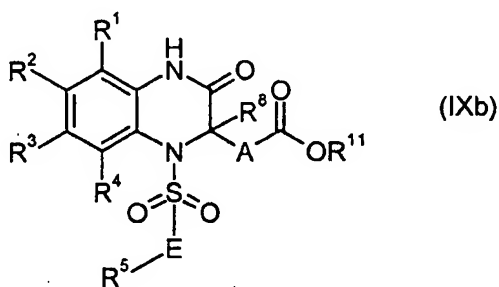
20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxy-

- 31 -

ethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemische der genannten Lösemittel, gegebenenfalls mit Wasser, bevorzugt Tetrahydrofuran und/oder Methanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Dioxan.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) oder (IXa), wenn $R^9 = R^{10}$ ist, setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IXb),

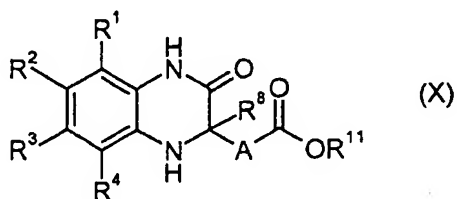


in welcher

A, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) unter denen in Verfahren [B] beschriebenen Reaktionsbedingungen um.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IXb), setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (X),

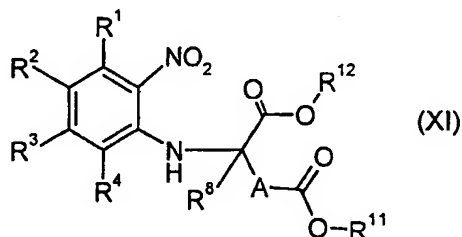


in welcher

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁸ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) unter denen in Verfahren [C] beschriebenen Reaktionsbedingungen um.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (X), setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XI),



in welcher

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁸ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

R¹² für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl und Ethyl, steht,

unter mit einem Reduktionsmittel in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar, um (vgl. R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Verlagsgesellschaft, 1989, S. 411-415).

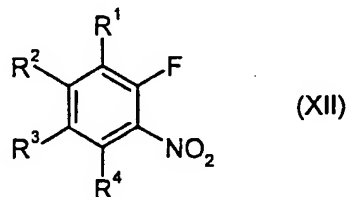
Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Zinndichlorid oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff oder Zinndichlorid.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder

- 33 -

Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als
 5 Lösungsmittel sind bevorzugt Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Ethanol, Methanol oder Dimethylformamid.

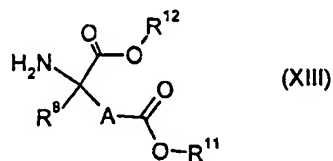
Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI), setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XII),
 10



in welcher

R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 15

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII),



in welcher

20

A, R⁸, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder deren Salzen, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salzen,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

- 5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel ist bevorzugt Dimethylsulfoxid.

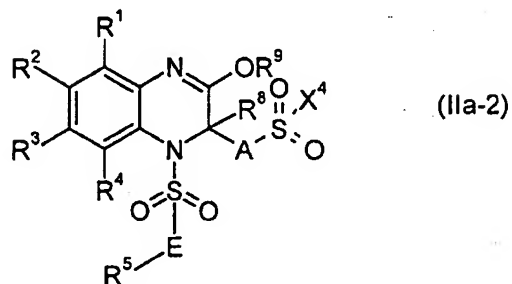
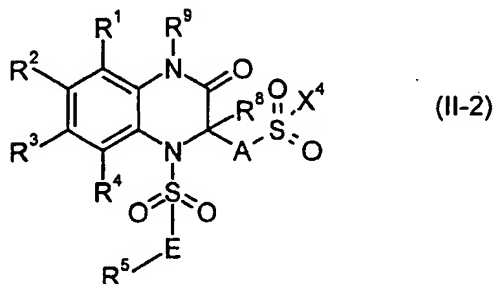
10

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder

15 Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII) und (XIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren [vgl. zu (VIII): Drysdale et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 133-138.4; Aitken et al. *Synthesis* 1997, 787-791; Larsson et al. *Acta Chem. Scand.* 1994, 48, 517-525,
- 20 Trost et al. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 532).

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II-2) oder (IIa-2),



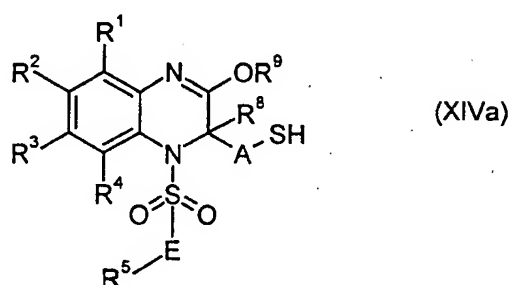
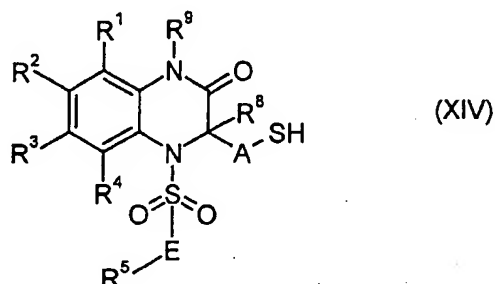
in welchen

5

A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

X⁴ für Halogen, bevorzugt Chlor, steht,

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) bzw. (XIVa),



in welchen

- 5 A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Kaliumnitrat und Sulfurylchlorid in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

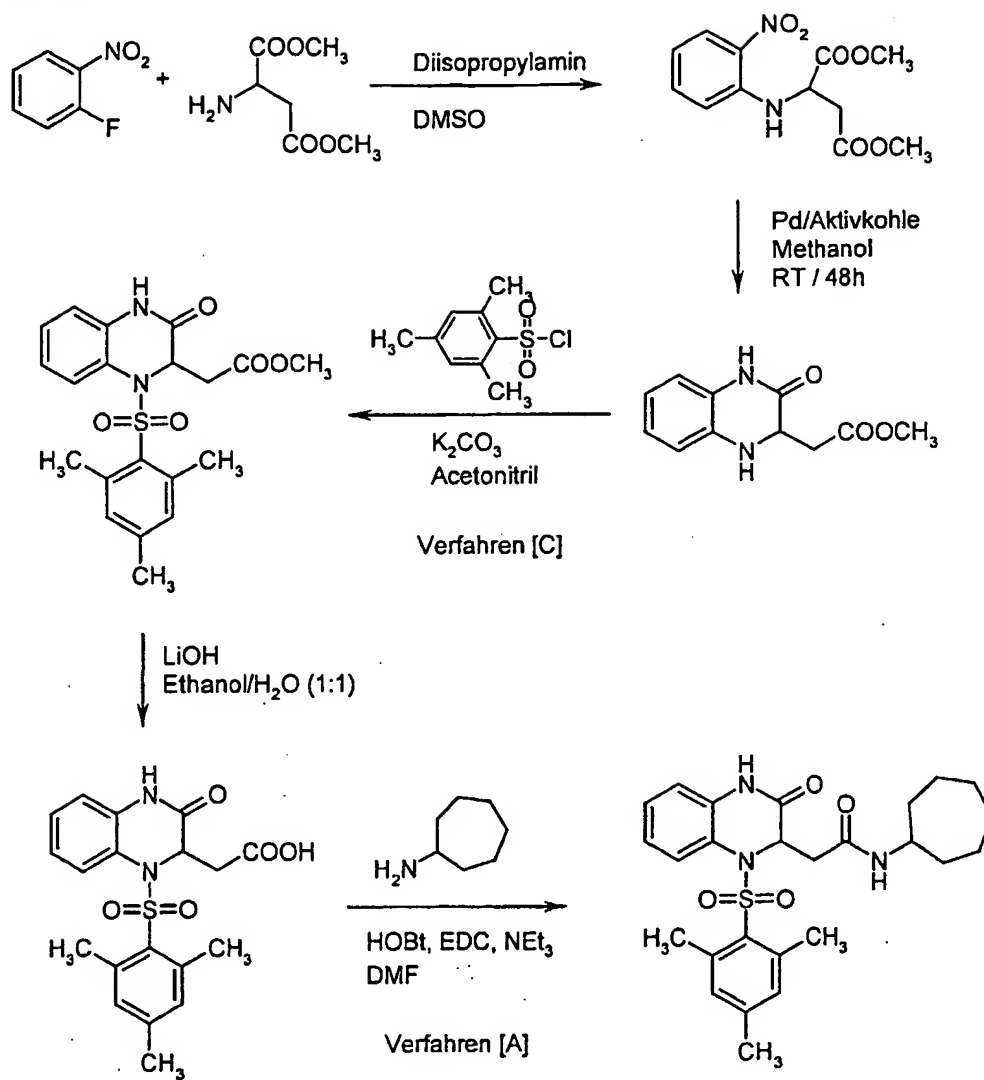
10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie

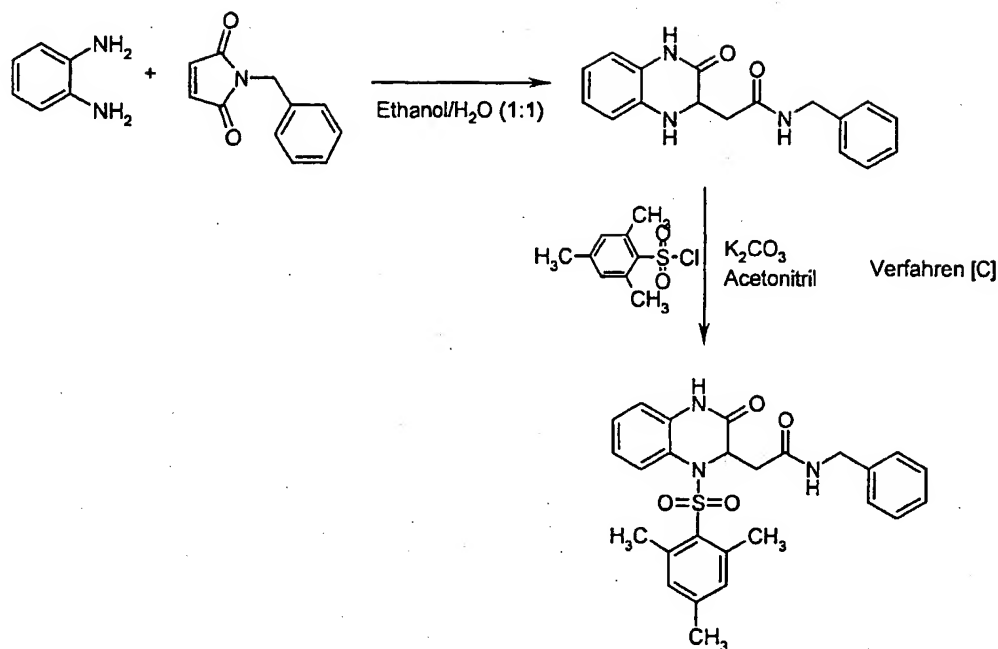
15 Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel ist bevorzugt Acetonitril.

- 37 -

Schema 1:



Schema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Medikamente zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken antagonistisch am B1-Rezeptor.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behand-

15

lung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel, bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen
5 chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain), inflammatorischen oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.

10

Des weiteren sind Bradykinin 1-Antagonisten geeignet für die Behandlung von Asthma, diabetische Vaskulopathie, Rhinitis, septischem Schock, Atherosklerose, Multiple Sklerose oder rheumatischer Arthritis.

15

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

1. Funktioneller *in vitro*-Assay

20

Agonisten wie des-Arg9-BK und des-Arg10-Kallidin aktivieren den B1 Rezeptor und führen über die Stimulierung der Phospholipase C zur Freisetzung von Kalziumionen aus intrazellulären Speichern. Antagonisten blockieren die Aktivierung des Rezeptors durch den Agonisten und damit auch die agonistenabhängige Stimulation der Phospholipase C und die dadurch ausgelöste intrazelluläre Kalziumfreisetzung.

25

Ein funktioneller *in vitro*-Assay kann mit stabilen Zelllinien, z.B. CHO oder HEK 293, die den humanen B1 Rezeptor rekombinant exprimieren, durchgeführt werden. Dabei wird die Aktivierung des Rezeptors durch den Agonisten indirekt über die dadurch ausgelöste intrazelluläre Kalziumfreisetzung gemessen (in Mikrotiterplatten mit 96, 384 und 1536 Vertiefungen / Platte). Die Wirkung der getesteten Substanzen
30 kann als IC₅₀-Wert angegeben werden.

In diesem Assay haben die Beispiele 170 und 177 IC₅₀-Werte von 25nM bzw. 17nM.

2. Bindung an CHO-BK1 Membranen

5

Die Bindung von Liganden an den B1-Rezeptor aus CHO-B1-transfizierten Zellmembranen wird nach der Methode von Levesque et al. (*Immunopharmacol.* 1995, 29, 141-147) durchgeführt. Inkubationspuffer (Tris-HCl-Puffer pH 7.4 + 1mM Phenanthroline, 0.14g/l Bacitracin), markierter Radioliganden [³H]-desArg10-Kallidin (0.5nM), DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, 10 anschließend werden 250 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 90 min bei RT inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Tris-HCl-Puffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren über Whatman GF/B-Filter (in 0.6% Polyetylenimine) wird mit 2x 3ml Tris-HCl- 15 Puffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt. Die Wirkung der getesteten Substanzen kann als K_i- oder IC₅₀-Wert angegeben werden.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Schmerzzuständen, insbesondere neuropathischen Schmerzzuständen, kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden: 20

3. Modell für akuten inflammatorischen Schmerz (Carrageenin-Modell) in Ratten

25

Dieses Modell folgt der Beschreibung von Winter et al. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 111, 544-547).

Ratten wird subplantar in die rechte Hinterpfote eine Suspension von Carrageenin injiziert (0,35 mg je Pfote in 0,10 ml physiologischer Kochsalzlösung). Zwei Stunden 30

später werden die Ratten nacheinander thermisch an der nicht-entzündeten wie auch an der entzündeten Hinterpfote stimuliert.

Der Apparat zur thermischen Stimulation (Ugo Basile, Ref.: 7371) besteht aus 6
5 individuellen, auf einer erhöhten Glasplatte platzierten Plexiglas-Boxen
(17x11x13 cm). Eine Ratte wird für 30 min zur Habituation in die Box gesetzt.
Dann wird eine bewegliche Infrarotquelle (Setting 20) unter der nicht-entzündeten
und der entzündeten Hinterpfote fokussiert und die Latenzzeiten bis zum Fortziehen
der Pfote automatisch aufgezeichnet. Das Wegziehen der Pfote unterbricht die
10 reflektierte Strahlung und schaltet damit automatisch Zählwerk und Lichtquelle ab.
Zur Vermeidung von Gewebeschäden wird der Test nach 45 s beendet, auch wenn
keine Pfotenwegziehreaktion registriert wird.

Mindestens 12 Ratten werden je Gruppe untersucht: Männliche Wistar (Han) Ratten,
15 180- 220 g. Der Test wird blind durchgeführt

Die Daten-Analyse erfolgt durch Vergleich der behandelten Gruppen mit den ent-
sprechenden Kontrollen mittels des nicht-gepaarten Student's Test.

20 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen über-
führt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen,
Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharma-
zeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch
wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der
25 Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den ange-
gebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirk-
stoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung
30 von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 25 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, bei oraler Anwendung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze
20 überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

| | |
|-------|--|
| abs. | absolut |
| Ac | Acetyl |
| acac | Acetylacetonyl |
| AIBN | α , α' -Azobis(isobutyronitril) |
| Aloc | Allyloxycarbonyl |
| aq. | wässrig |
| 9-BBN | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan |
| Bn | Benzyl |
| Boc | tert.-Butoxycarbonyl |
| Bom | Benzyloxymethyl |
| BOP | Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-Hexafluorophosphat |
| Bu | Butyl |
| Bz | Benzoyl |
| CAN | Cerammoniumnitrat |
| Cbz | Benzyloxycarbonyl |
| CDI | N,N'-Carbonyldiimidazol |
| CH | Cyclohexan |
| Cp | Cyclopentadienyl |
| CSA | 10-Camphersulfonsäure |
| Dabco | 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan |
| DAST | Diethylaminoschwefeltrifluorid |
| DBN | 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCC | N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid |
| DCE | 1,2-Dichlorethan |
| DCI | direkte chemische Ionisation (bei MS) |

| | |
|-------|---|
| DCM | Dichlormethan |
| DDQ | 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon |
| DEAD | Azodicarbonsäurediethylester |
| d.e. | Diastereomerenüberschuß |
| dest. | destilliert |
| DHP | 3,4-Dihydro-2H-pyran |
| DIAD | Azodicarbonsäurediisopropylester |
| DIBAH | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DIC | Diisopropylcarbodiimid |
| DIEA | N,N-Diisopropylethylamin |
| DMA | N,N-Dimethylacetamid |
| DMAP | 4-N,N-Dimethylaminopyridin |
| DME | 1,2-Dimethoxyethan |
| DMF | N,N-Dimethylformamid |
| DMPU | N,N'-Dimethylpropylenharnstoff |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DNPH | 2,4-Dinitrophenylhydrazin |
| DPPA | Diphenylphosphorylazid |
| EDC | N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl |
| e.e. | Enantiomerenüberschuß |
| EE | Ethylacetat (Essigsäureethylester) |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation (bei MS) |
| eq | Äquivalent(e) |
| ESI | Elektrospray-Ionisation (bei MS) |
| Et | Ethyl |
| fl. | flüssig |
| Fmoc | Fluorenylmethoxycarbonyl |
| Fp. | Schmelzpunkt |
| Fr. | Fraktion |
| GC | Gaschromatographie |
| ges. | gesättigt |

| | |
|--------------|--|
| HATU | O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat |
| HBTU | O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat |
| HMDS | 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan |
| HMPA o. HMPT | Hexamethylphosphorsäuretriamid |
| HOBt | 1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O |
| HOSu | N-Hydroxysuccinimid |
| HPLC | Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie |
| Im | Imidazol-1-yl |
| IR | Infrarotspektroskopie |
| konz. | konzentriert |
| Kp. | Siedepunkt |
| krist. | kristallin / kristallisiert |
| LAH | Lithiumaluminiumhydrid |
| LC-MS | Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| LDA | Lithium-N,N-diisopropylamid |
| LiHMDS | Lithium-N,N-bis(trimethylsilyl)amid |
| Lit. | Literatur(stelle) |
| Lsg. | Lösung |
| m | meta |
| mCPBA | meta-Chlorperbenzoesäure |
| Me | Methyl |
| MEK | Methylethylketon |
| MEM | Methoxyethoxymethyl |
| MG | Molekulargewicht |
| MOM | Methoxymethyl |
| MPLC | Mitteldruckflüssigchromatographie |
| Ms | Methansulfonyl (Mesyl) |
| MS | Massenspektroskopie |

| | |
|----------------|--|
| MTBE | Methyl-tert.butylether |
| NBS | N-Bromsuccinimid |
| NCS | N-Chlorsuccinimid |
| Nd. | Niederschlag |
| NIS | N-Iodsuccinimid |
| NMM | N-Methylmorpholin |
| NMO | N-Methylmorpholin-N-oxid |
| NMR | Kernresonanzspektroskopie |
| o | ortho |
| p | para |
| p.A. | pro analysi |
| PCC | Pyridiniumchlorochromat |
| PDC | Pyridiniumdichromat |
| Pfp | Pentafluorphenyl |
| Ph | Phenyl |
| Piv | Pivaloyl |
| PMB | p-Methoxybenzyl |
| PNB | p-Nitrobenzyl |
| PPA | Polyphosphorsäure |
| PPTS | Pyridinium-p-toluolsulfonat |
| Pr | Propyl |
| PS | Polystyrol (-Harz) |
| py | Pyridin |
| PyBOP | Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium- Hexafluorophosphat |
| RF | Rückfluß |
| R _f | Retentionsindex (bei DC) |
| RP | reverse phase (bei HPLC) |
| RT | Raumtemperatur |
| R _t | Retentionszeit (bei HPLC) |
| SEM | 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl |

- 47 -

| | |
|--------|---|
| subl. | sublimiert |
| TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid |
| TBAI | Tetrabutylammoniumiodid |
| TBDMS | tert.-Butyldimethylsilyl |
| TBDPS | tert.-Butyldiphenylsilyl |
| TBTU | O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Tetrafluoroborat |
| TEA | Triethylamin |
| techn. | technisch |
| Teoc | 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl |
| TES | Triethylsilyl |
| Tf | Trifluormethansulfonyl |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| TFAA | Trifluoracetanhydrid |
| TfOH | Trifluormethansulfonsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| THP | Tetrahydropyranyl |
| TIPS | Triisopropylsilyl |
| titr. | titriert |
| TMEDA | N, N, N', N'-Tetramethylethylendiamin |
| TMOF | Trimethylorthoformiat |
| TMS | Trimethylsilyl |
| TPP | Triphenylphosphin |
| TPPO | Triphenylphosphinoxid |
| Trt | Trityl |
| Ts | p-Toluolsulfonyl (Tosyl) |
| TsOH | p-Toluolsulfonsäure |
| v/v | Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung) |
| verd. | verdünnt |
| vgl. | vergleiche |
| Vol. | Volumen |

- 48 -

| | |
|-------|--|
| w/w | Gewicht-zu-Gewicht-Verhältnis (einer Lösung) |
| wäßr. | wässrig |
| Z | Benzyloxycarbonyl |
| Zers. | Zersetzung |

Die LC-MS-Daten wurden nach folgenden Methoden ermittelt:

Methode A

5

Gerätetyp HPLC: HP 1100

UV-Detektor DAD: 208-400 nm

Säule: Symmetry C 18; 50 mm x 2,1 mm; 3,5 µm

Ionisierung: ESI positiv/negativ

10

Ofentemperatur: 40°C

Lösungsmittel A: CH₃CN + 0,1 % Ameisensäure

Lösungsmittel B: H₂O + 0,1 % Ameisensäure

Gradient:

| Zeit | A: % | B: % | Fluss |
|------|------|------|-------|
| 0,00 | 10,0 | 90,0 | 0,50 |
| 4,00 | 90,0 | 10,0 | 0,50 |
| 6,00 | 90,0 | 10,0 | 0,50 |
| 6,10 | 10,0 | 90,0 | 1,00 |
| 7,50 | 10,0 | 90,0 | 0,50 |

15

Methode B

Säule: Symmetry C 18; 2,1 mm x 150 mm; 5 µm

Ionisierung: ESI positiv/negativ

20

Ofentemperatur: 70°C

Lösungsmittel B: 0,3 g HCl (30 %)/1 l Wasser

Gradient: A/B 2/98 bis 95/5 innerhalb 2,5 min

Fluss: 0,9 ml/min bis 1,2 ml/min innerhalb 2 min

Methode C

5

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion;

Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3,5µm;

Eluent: A=5ml HClO₄/l H₂O, B=ACN;

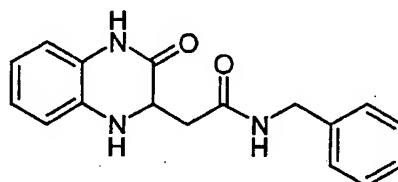
Gradient: 0 min 2 %B, 0,5 min 2 %B, 4,5 min 90 %B, 6,5 min 90 %B;

10

Fluss: 0,75 ml/min; Temp.:30°C; Detektion UV 210 nm

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäurephenylmethyamid



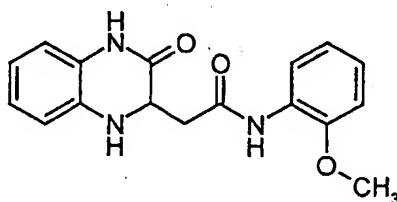
Eine Suspension von 5.00 g (46.2 mmol) 1,2-Phenylendiamin und 8.66 g (46.2 mmol) N-(Phenylmethyl)-maleinimid werden in 500 ml Ethanol/Wasser 1:1 zum Sieden erhitzt. Nach 4 Stunden bei Rückfluss lässt man abkühlen und trennt den entstandenen Niederschlag ab. Der Filterkuchen wird mit Ethanol/Wasser 1:1 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält so 6.64 g (49%) der Zielverbindung als einen gelblichen Feststoff. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand in Isopropanol verrieben. Man erhält so weitere 1.37 g (10%) als blaßgelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.43 (dd, 1 H), 2.71 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.16-4.42 (m, 2H), 5.90 (s, br, 1H), 6.54-6.85 (m, 4H), 7.17-7.39 (m, 5H), 8.45 (t, 1H), 10.28 (s, br, 1H).

MS (ESI): m/z = 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel II

2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäure-(2-methoxyphenyl)-amid



- 51 -

Diese Verbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels I erhalten aus 1.00 g (9.25 mmol) 1,2-Phenylendiamin und 1.88 g (9.25 mmol) N-(2-Methoxyphenyl)-maleinimid nach 3.5 Stunden Rückfluss und Verreiben des erhaltenen Niederschlags mit Isopropanol.

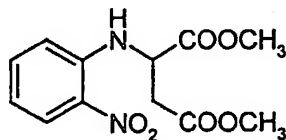
Ausbeute: 1.76 g (61%) als blassgelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.52-2.98 (ABX-System, AB-Teil, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.21 (dd, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.55-7.10 (m, 7H), 8.06 (d, 1H), 9.43 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 329 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel III

N-(2-Nitrophenyl)asparaginsäuredimethylester



Eine Lösung von 53.6 g (380 mmol) 1-Fluor-2-nitrobenzol, 25.0 g (127 mmol) DL-Asparaginsäuredimethylester und 49.1 g (380 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 150 ml DMSO wird in einer Argonatmosphäre über Nacht bei 60°C gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Gemisch mit je 300 ml Wasser und Ethylacetat versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 300 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird über eine Flash-Säule gereinigt (Laufmittel: Toluol). Man erhält 21.8 g (61%) der Zielverbindung.

HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO_4 / Acetonitril, T = 30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 4.3 min.

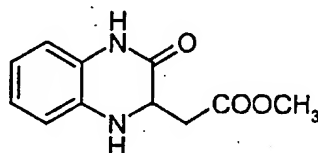
MS (DCI, NH₃): m/z = 300 [M+NH₄]⁺, 283 [M+H]⁺, 582.4 [2M+NH₄]⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.99 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.76 (dt, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.48 (dt, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.52 (d, breit, 1H).

5

Beispiel IV

(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)-essigsäuremethylester



10

Eine Lösung von 22.0 g (77.9 mmol) N-(2-Nitrophenyl)asparaginsäuredimethylester (Beispiel III) und katalytischen Mengen Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) in 200 ml Methanol wird 48 h bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Es wird über Kieselgur abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und man erhält 16.0 g (93%) des gewünschten Produkts.

15

HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T = 30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 3.4 min.

20

MS (DCI, NH₃): m/z = 238.2 [M+NH₄]⁺, 221.2 [M+H]⁺

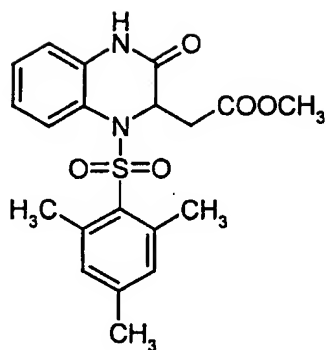
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.72 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.34 (dt, 1H), 4.73 (s, breit, 1H), 6.79-6.82 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 8.21 (s, breit, 1H).

25

Beispiel V

2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäuremethylester

- 53 -



5 Eine Lösung von 4.00 g (18.2 mmol) 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyloxy)-
essigsäuremethylester (Beispiel IV), 19.9 g (90.8 mmol) 1,3,5-Trimethylbenzol-
sulfonsäurechlorid und 12.5 g (90.8 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Acetonitril
wird 16 h bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer ab-
destilliert, der Rückstand wird in 50 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je
100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über
Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab-
destilliert. Das Rohprodukt wird über eine Flash-Säule gereinigt (Laufmittel:
10 Toluol/Ethylacetat 9:1) und man erhält 4.55 g (62%) der Titelverbindung.

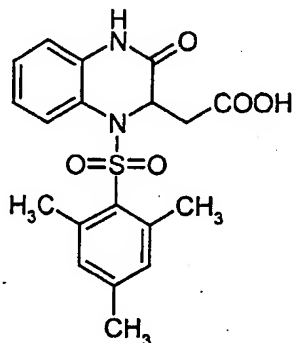
HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T =
30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 4.4 min.

15 MS (DCI, NH₃): m/z = 420.1 [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.55 (m,
1H), 3.60 (s, 3H), 4.94 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.21 (m,
1H), 7.38 (m, 1H), 8.25 (s, breit, 1H).

Beispiel VI

2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäure



5

Eine Lösung von 4.50 g (11.1 mmol) 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäuremethylester (Beispiel V) in einer Lösung von 160 ml Wasser/Ethanol (1:1) wird mit 803 mg (33.5 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 4 h bei RT gerührt. Der größte Teil des Ethanols wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand wird mit 100 ml Ethylacetat versetzt und mit 1 molarer wässriger Salzsäure auf pH 2 gestellt. Die wässrige Phase wird sechsmal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es werden 3.05 g (70%) der Titelverbindung erhalten.

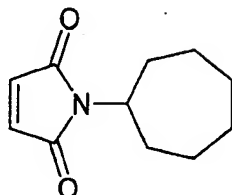
15

HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T = 30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 4.0 min.

MS (ESI): m/z = 389.2 [M+H]⁺

20

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.11 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.41 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.27 (dt, 1H).

Beispiel VII**1-Cycloheptyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

5

10 g (102 mmol) Maleinsäureanhydrid werden in 600 ml Toluol bei Raumtemperatur gelöst und anschließend langsam mit 11,54 g (102 mmol) Cycloheptylamin, gelöst in 100 ml Toluol, versetzt. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wird zu der Reaktionslösung 22,97 g (102 mmol) Zinkbromid zugegeben auf 80°C erhitzt und innerhalb 30 min werden 32,27 ml (153 mmol) Hexamethyldisilazan (in 100 ml Toluol) zugetropft. Folgend wird die Lösung auf 100°C erhitzt und über Nacht nachgerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird die Lösung auf 200 ml 0,5-*N*-HCl gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit 200 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird über eine Flash-Säule gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat). Man erhält 18,78 g (94%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

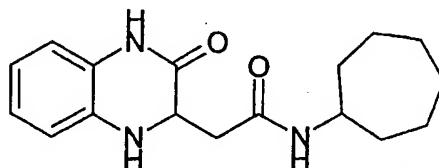
20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.28-1.81 (m, 10H), 1.88-2.01 (m, 2H), 3.84-4.03 (m, 1H), 6.96 (s, 2H).

LC-MS: R_t = 9.20;

MS (EI): m/z = 193 [M⁺].

Beispiel VIII

N-Cycloheptyl-2-(oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxalinyloxy)essigsäure



5

Eine Suspension von 6.72 g (62.1 mmol) 1,2-Phenylendiamin und 12 g (62.1 mmol) 1-Cycloheptyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione werden in 200 ml Ethanol/Wasser 1:1 zum Sieden erhitzt. Nach 12 Stunden bei Rückfluss lässt man abkühlen und trennt den entstandenen Niederschlag ab. Der Filterkuchen wird mit Ethanol/Wasser 1:1 gewaschen und im Vakuum getrocknet.

10

Man erhält so 16 g (85%) der Zielverbindung als einen gelblichen Feststoff.

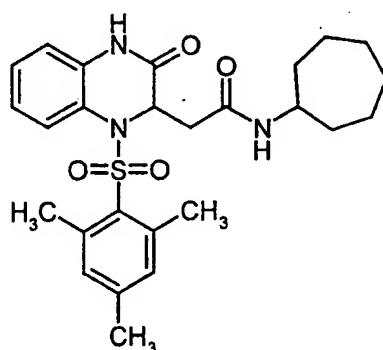
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.27-1.88 (m, 12H), 2.31 (dd, 1 H), 2.59 (dd, 1H), 3.68-3.82 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 1H), 5.79 (s, br, 1H), 6.55-6.68 (m, 1H), 6.69-6.78 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 10.22 (s, br, 1H).

15

MS (ESI): *m/z* = 302 [M+H]⁺.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

- 5 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäure-cycloheptylamid



- 10 Eine Lösung von 1.00 g (2.57 mmol) 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäure (Beispiel VI), 291 mg (2.57 mmol) Cycloheptylamin, 383 mg (2.83 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 567 mg (2.96 mmol) EDC und 521 mg (5.15 mmol) Triethylamin in 10 ml DMF wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 100 ml Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
- 15 das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird über eine Flash-Säule gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:2). Man erhält 550 mg (44%) der Titelverbindung.

20

HPLC: Kromasil C18 60x2 mm; Eluent: Wasser + 5% HClO₄ / Acetonitril, T = 30°C, Fluss = 0.75 ml / min, R_t = 4.7 min.

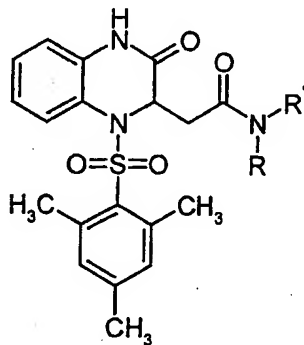
MS (DCI, NH₃): m/z = 484.2 [M+H]⁺

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34-1.69 (m, 10 H), 1.89 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.50 (dd, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.95 (dd, 1H), 5.92 (d, breit, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.05 (dt, 1H), 7.22 (dt, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.59 (s, breit, 1H).

5

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäureamiden ausgehend von aliphatischen Aminen und der Verbindung des Beispiels VI:

10



15

20

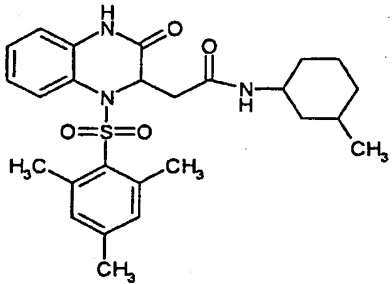
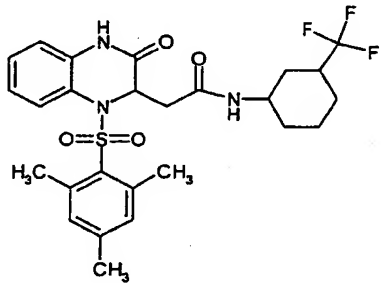
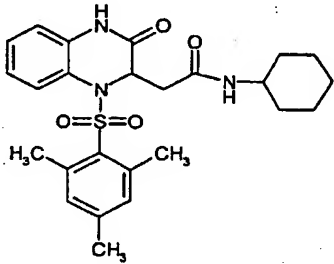
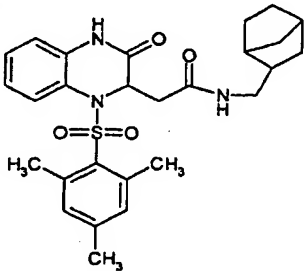
Eine Lösung von 0.07 mmol des aliphatischen primären oder sekundären Amins, 40.4 mg (0.10 mmol) 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäure (Beispiel VI), 15.8 mg (0.121 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 200 mg PS-Carbodiimid (Beladung 0.94 mmol/g; Fa. Argonaut) in 3 ml Dichlormethan wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird mit 200 mg PS-Trisamin (Beladung 3.85 mmol/g; Fa. Argonaut) versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird über eine Kieselgel-Kartusche (3 g) filtriert und mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol 95:5 nachgewaschen. Die Mutterlauge wird mit 0.5 ml einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 30 min bei RT geschüttelt. Es wird über eine Extrelut/Kieselgel-Kartusche (je 1 g) filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Man erhält die jeweiligen Produkte, die mit LC/MS analysiert werden (Eluent: Lösung A = Acetonitril, Lösung B =

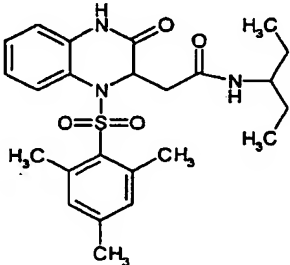
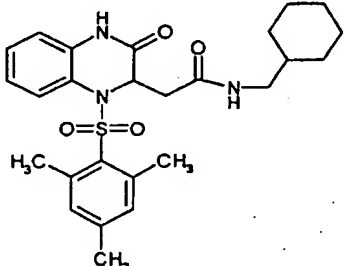
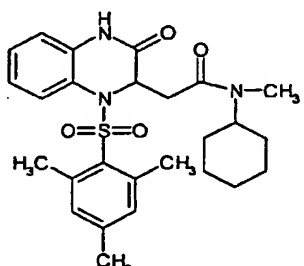
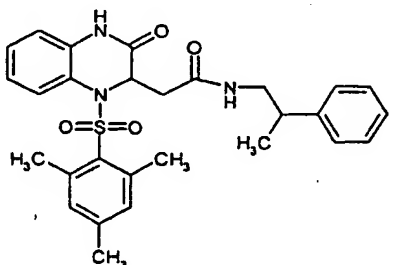
- 59 -

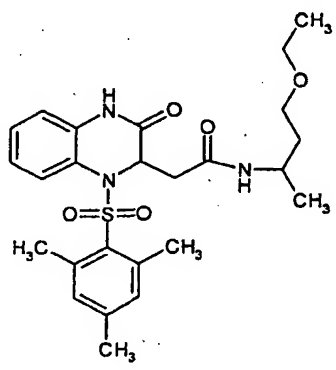
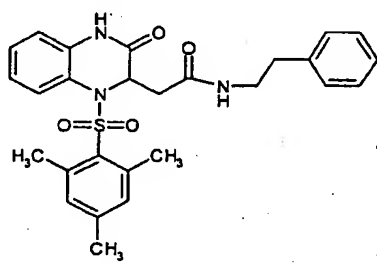
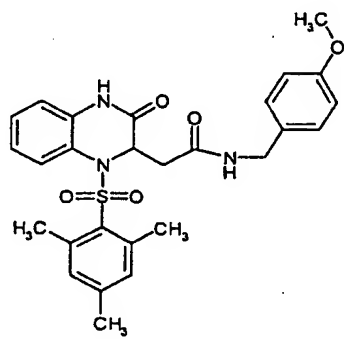
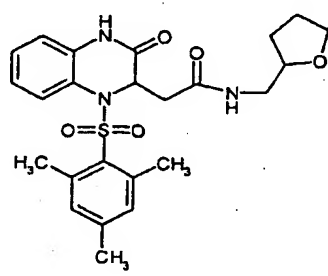
Wasser + 0.6 g HCl (30%) / 1 Wasser, Gradient: A/B 10:90 bis A/B 90:10 innerhalb 4 min; Fluss 0.6 ml/min; T = 50°C; Säule: Kromasil RP-18, 2.1 x 150 mm).

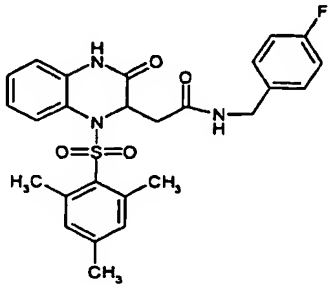
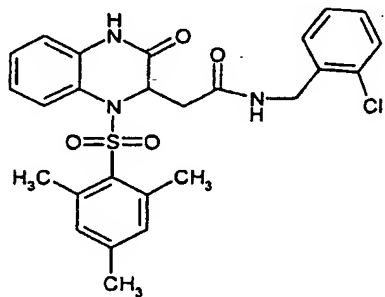
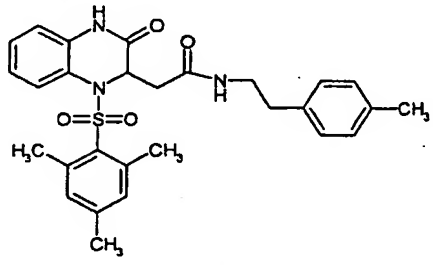
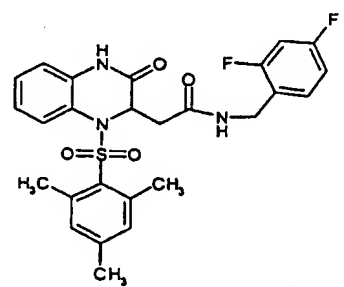
- 5 Entsprechend dieser Vorschrift werden die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Beispiele 2 – 106 erhalten. Die optisch aktiven Verbindungen der Tabelle 2 werden ausgehend von L-Asparaginsäuredimethylester hergestellt:

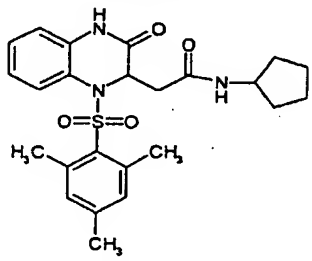
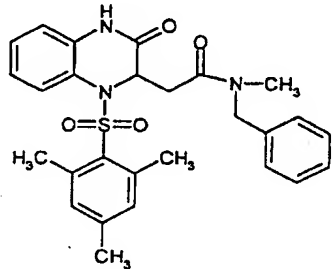
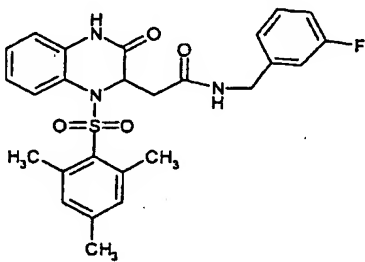
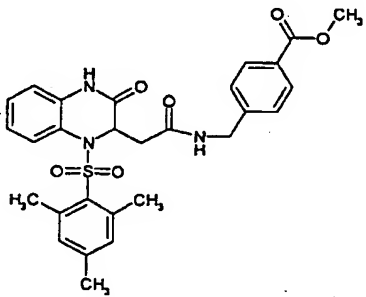
Tabelle 1:

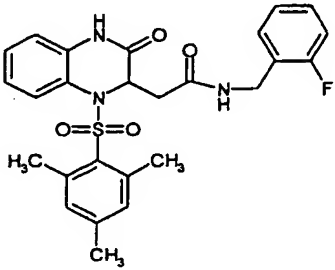
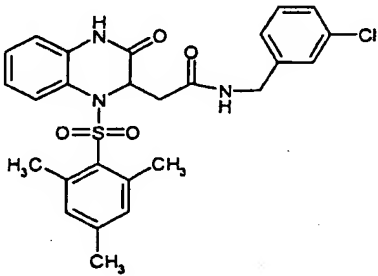
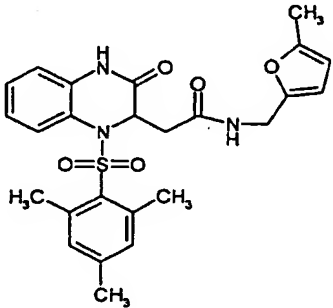
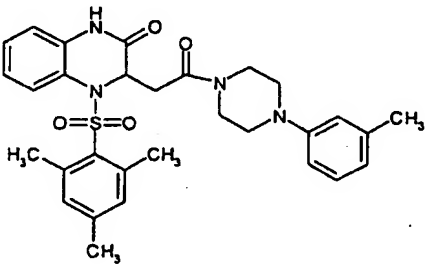
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 2 |  | 99% | Rt = 4.48 min ; MS (ESIpos): 484 [M+H] ⁺ | A |
| 3 |  | 70% | Rt = 4.49 min ; MS (ESIpos): 538 [M+H] ⁺ | A |
| 4 |  | 99% | Rt = 4.25 min ; MS (ESIpos): 470 [M+H] ⁺ | A |
| 5 |  | 76% | Rt = 4.53 min ; MS (ESIpos): 496 [M+H] ⁺ | A |

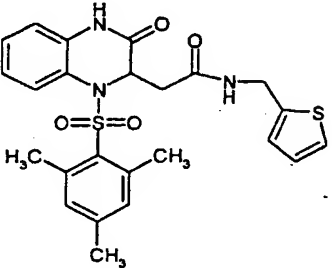
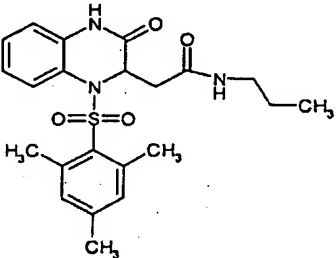
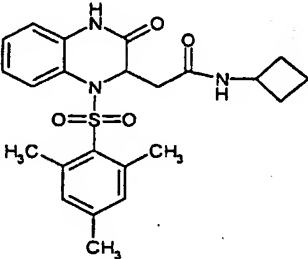
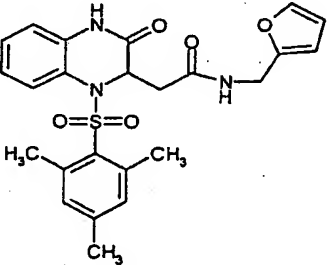
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 6 |  | 75% | Rt = 4.21 min ; MS (ESIpos): 458 [M+H] ⁺ | A |
| 7 |  | 65% | Rt = 4.49 min ; MS (ESIpos): 484 [M+H] ⁺ | A |
| 8 |  | 99% | Rt = 4.48 min ; MS (ESIpos): 484 [M+H] ⁺ | A |
| 9 |  | 88% | Rt = 4.37 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺ | A |

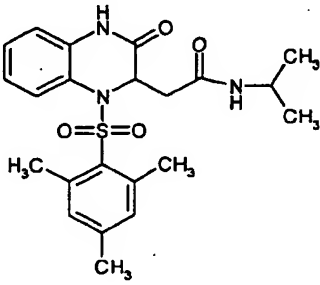
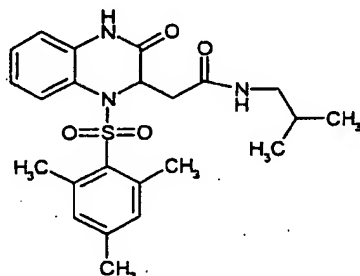
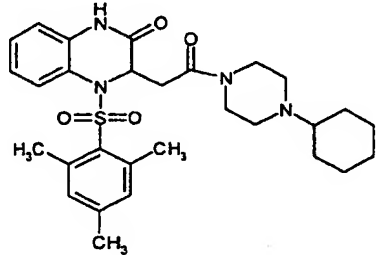
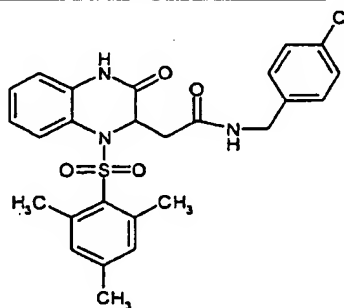
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 10 |  | 86% | Rt = 4.37 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺ | A |
| 11 |  | 91% | Rt = 4.22 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺ | A |
| 12 |  | 84% | Rt = 4.08 min ; MS (ESIpos): 508 [M+H] ⁺ | A |
| 13 |  | 97% | Rt = 3.67 min ; MS (ESIpos): 472 [M+H] ⁺ | A |

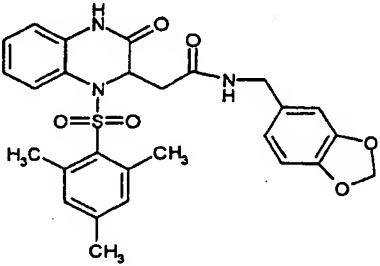
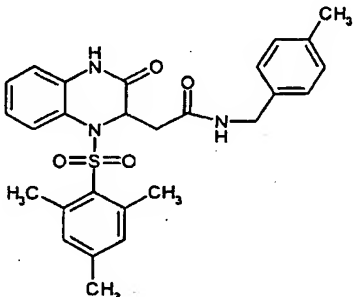
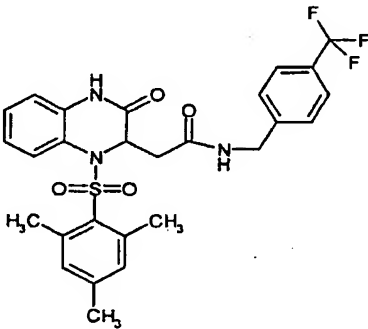
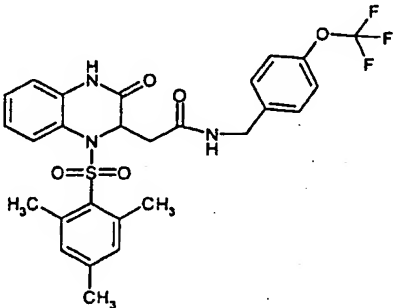
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 14 |  | 88% | Rt = 4.17 min ; MS (ESIpos): 496 [M+H] ⁺ | A |
| 15 |  | 70% | Rt = 4.34 min ; MS (ESIpos): 513 [M+H] ⁺ | A |
| 16 |  | 87% | Rt = 4.41 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺ | A |
| 17 |  | 94% | Rt = 4.25 min ; MS (ESIpos): 514 [M+H] ⁺ | A |

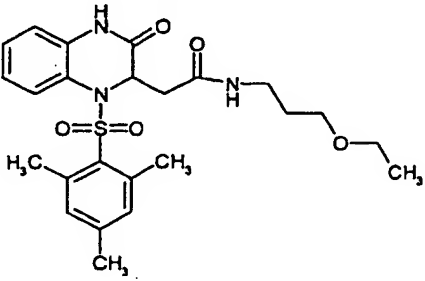
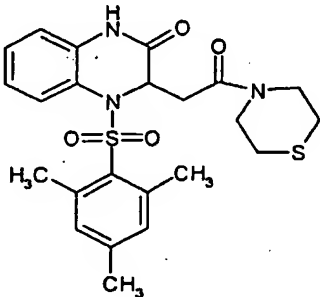
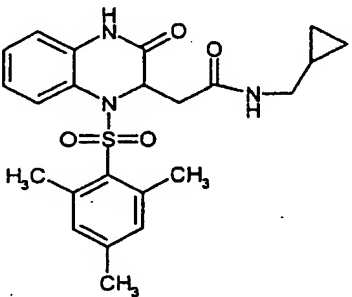
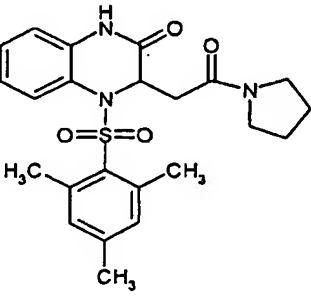
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 18 |  | 88% | Rt = 4.07 min ; MS (ESIpos): 456 [M+H] ⁺ | A |
| 19 |  | 97% | Rt = 4.34 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺ | A |
| 20 |  | 85% | Rt = 4.18 min ; MS (ESIpos): 496 [M+H] ⁺ | A |
| 21 |  | 88% | Rt = 4.03 min ; MS (ESIpos): 536 [M+H] ⁺ | A |

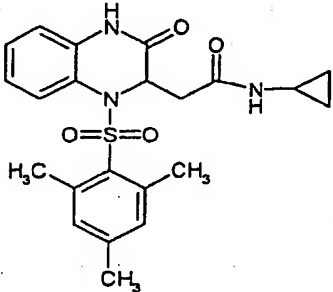
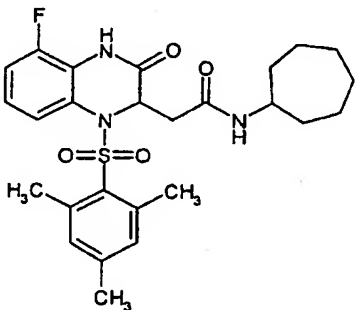
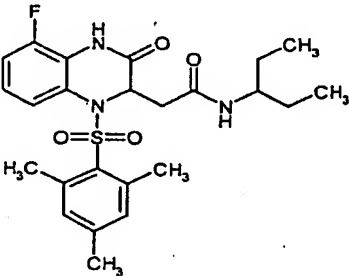
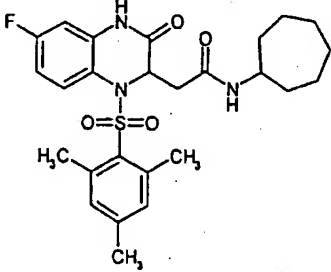
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 22 |  | 99% | Rt = 4.17 min ; MS (ESIpos): 496 [M+H] ⁺ | A |
| 23 |  | 99% | Rt = 4.35 min ; MS (ESIpos): 513 [M+H] ⁺ | A |
| 24 |  | 99% | Rt = 4.09 min ; MS (ESIpos): 482 [M+H] ⁺ | A |
| 25 |  | 96% | Rt = 4.57 min ; MS (ESIpos): 547 [M+H] ⁺ | A |

| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 26 |  | 91% | Rt = 4.06 min ; MS (ESIpos): 484 [M+H] ⁺ | A |
| 27 |  | 59% | Rt = 3.84 min ; MS (ESIpos): 430 [M+H] ⁺ | A |
| 28 |  | 84% | Rt = 3.93 min ; MS (ESIpos): 442 [M+H] ⁺ | A |
| 29 |  | 76% | Rt = 3.93 min ; MS (ESIpos): 468 [M+H] ⁺ | A |

| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 30 |  | 71% | Rt = 3.82 min ; MS (ESIpos): 430 [M+H] ⁺ | A |
| 31 |  | 99% | Rt = 4.05 min ; MS (ESIpos): 444 [M+H] ⁺ | A |
| 32 |  | 66% | Rt = 2.91 min ; MS (ESIpos): 539 [M+H] ⁺ | A |
| 33 |  | 85% | Rt = 4.37 min ; MS (ESIpos): 513 [M+H] ⁺ | A |

| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 34 |  | 99% | Rt = 4.03 min ; MS (ESIpos): 522 [M+H] ⁺ | A |
| 35 |  | 91% | Rt = 4.31 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺ | A |
| 36 |  | 85% | Rt = 4.48 min ; MS (ESIpos): 546 [M+H] ⁺ | A |
| 37 |  | 99% | Rt = 4.55 min ; MS (ESIpos): 562 [M+H] ⁺ | A |

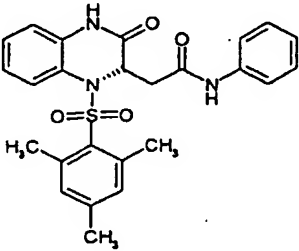
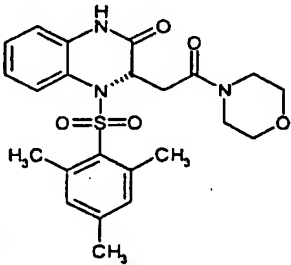
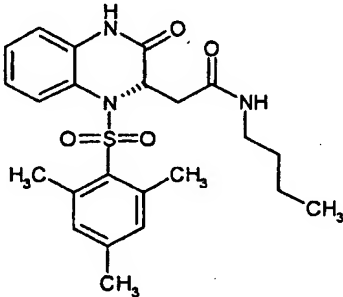
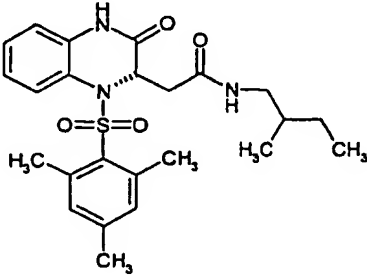
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 38 |  | 84% | Rt = 3.79 min ; MS (ESIpos): 474 [M+H] ⁺ | A |
| 39 |  | 99% | Rt = 4.00 min ; MS (ESIpos): 474 [M+H] ⁺ | A |
| 40 |  | 86% | Rt = 3.89 min ; MS (ESIpos): 442 [M+H] ⁺ | A |
| 41 |  | 99% | Rt = 3.76 min ; MS (ESIpos): 442 [M+H] ⁺ | A |

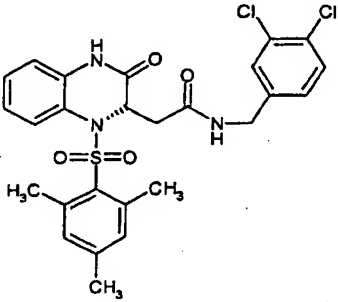
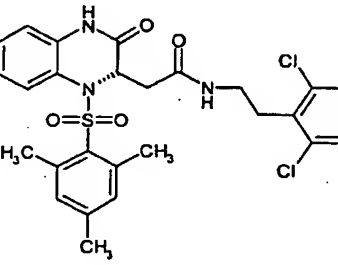
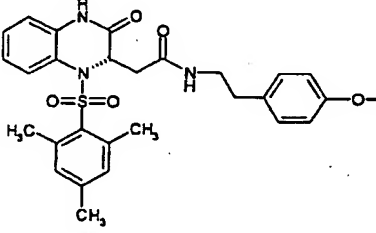
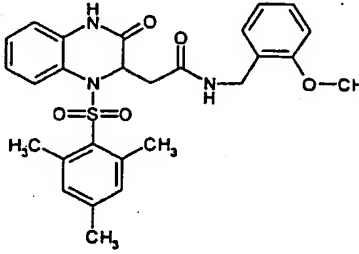
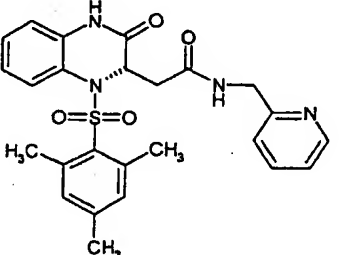
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 42 |  | 85% | Rt = 3.66 min ; MS (ESIpos): 428 [M+H] ⁺ | A |
| 43 |  | 74% | Rt = 4.51 min ; MS (ESIpos): 502 [M+H] ⁺ | A |
| 44 |  | 73% | Rt = 4.26 min ; MS (ESIpos): 476 [M+H] ⁺ | A |
| 45 |  | 86% | Rt = 2.82 min ; MS (ESIpos): 502 [M+H] ⁺ | B |

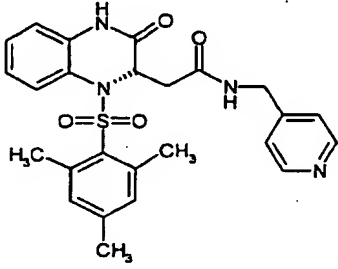
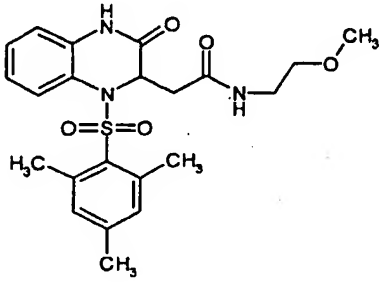
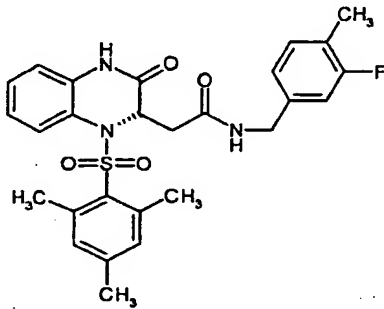
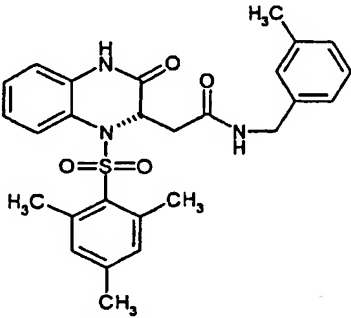
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Methode |
|----------|----------|----------|---|---------------|
| 46 | | 40% | Rt = 2.72 min ; MS (ESIpos): 488 [M+H] ⁺ | B |
| 47 | | 92% | Rt = 2.83 min ; MS (ESIpos): 502 [M+H] ⁺ | B |
| 48 | | 88% | Rt = 2.78 min ; MS (ESIpos): 502 [M+H] ⁺ | B |
| 49 | | 85% | Rt = 2.79 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺ | B |

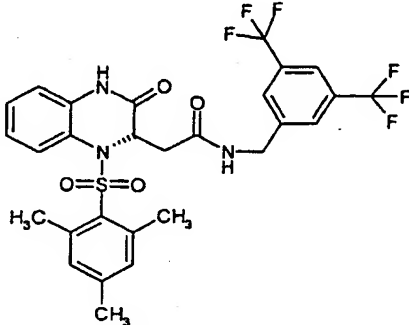
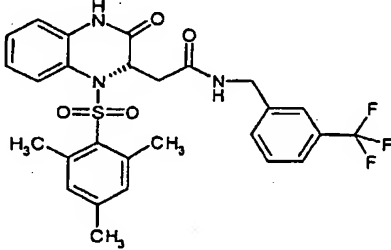
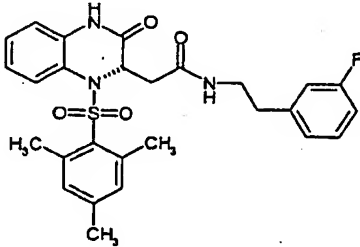
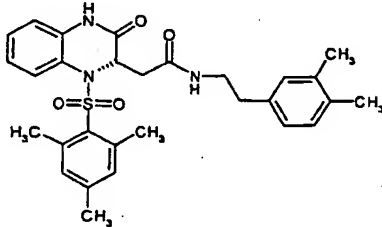
| Bsp. Nr. | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS-Meth de |
|----------|---|----------|---|---------------|
| 50 | <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC(=O)N2C(=O)C(=C(C=C2)Cl)C(=O)N3C(=O)C(=C(C=C3)S(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)C)C)C</chem> | 86% | Rt = 2.87 min ; MS (ESIpos): 518 [M+H] ⁺ | B |
| 51 | <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC(=O)N2C(=O)C(=C(C=C2)Cl)C(=O)N3C(=O)C(=C(C=C3)S(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)C)C)C</chem> | 85% | Rt = 2.83 min ; MS (ESIpos): 504 [M+H] ⁺ | B |
| 52 | <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC(=O)N2C(=O)C(=C(C=C2)Cl)C(=O)N3C(=O)C(=C(C=C3)S(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)C)C)C</chem> | 90% | Rt = 2.88 min ; MS (ESIpos): 518 [M+H] ⁺ | B |

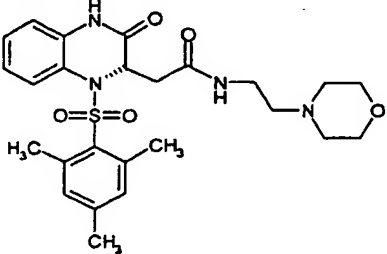
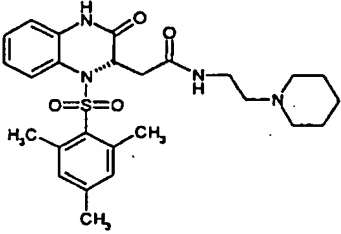
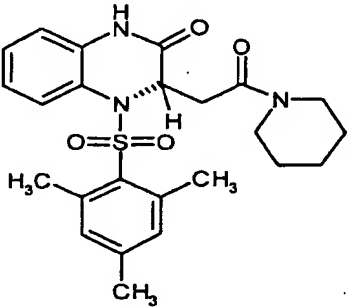
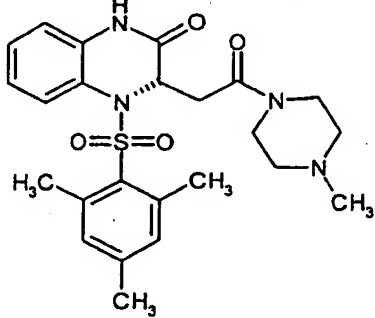
Tabelle 2

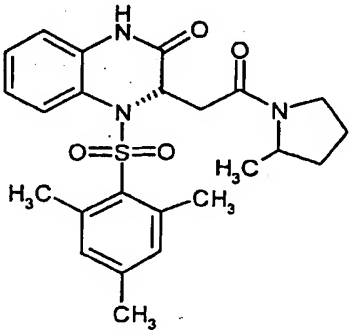
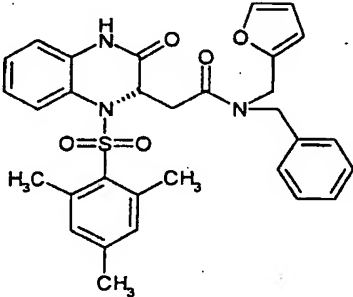
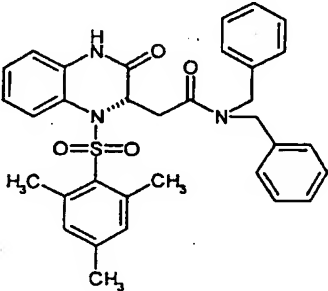
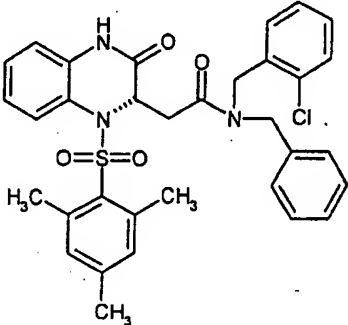
| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| 53 |  | 464 | 4,6 | 75% | A |
| 54 |  | 458 | 4 | 82% | A |
| 55 |  | 444 | 4,4 | quantitativ | A |
| 56 |  | 459 | 4,16 | quantitativ | A |

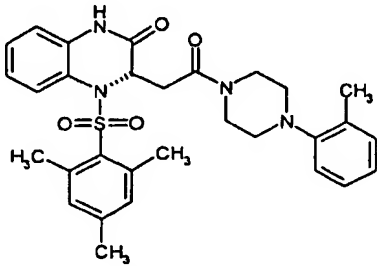
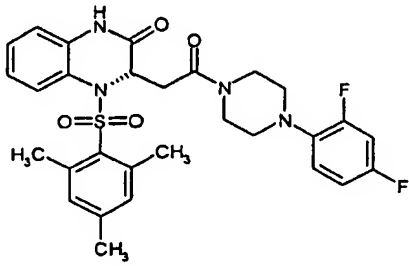
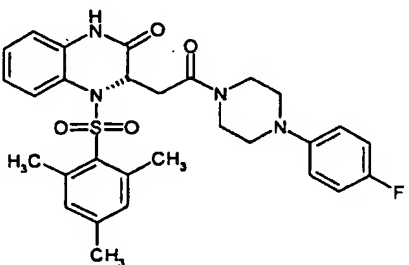
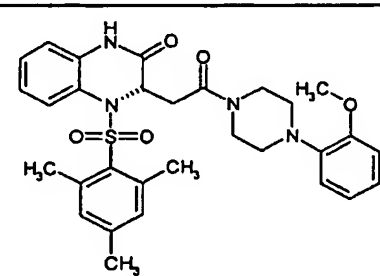
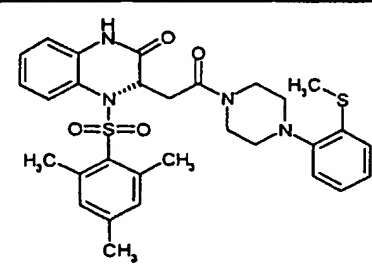
| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| 57 |  | 546 | 4,46 | 92% | A |
| 58 |  | 560 | 4,49 | 93% | A |
| 59 |  | 522 | 4,07 | quantitativ | A |
| 60 |  | 508 | 4,09 | quantitativ | A |
| 61 |  | 479 | 2,97 | quantitativ | A |

| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| 62 |  | 479 | 2,66 | 84% | A |
| 63 |  | 446 | 3,47 | quantitativ | A |
| 64 |  | 510 | 4,23 | 82% | A |
| 65 |  | 492 | 4,21 | quantitativ | A |

| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| 66 |  | 614 | 4,68 | quantitativ | A |
| 67 |  | 546 | 4,36 | quantitativ | A |
| 68 |  | 510 | 4,17 | 89% | A |
| 69 |  | 520 | 4,47 | quantitativ | A |

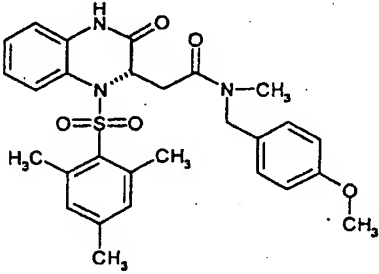
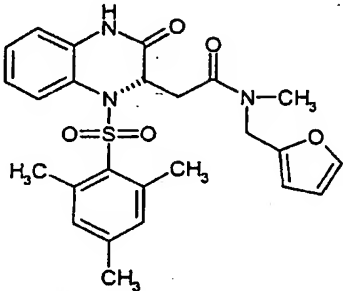
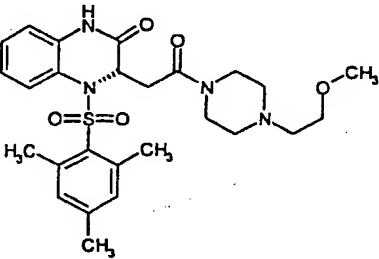
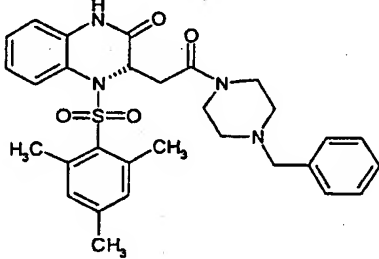
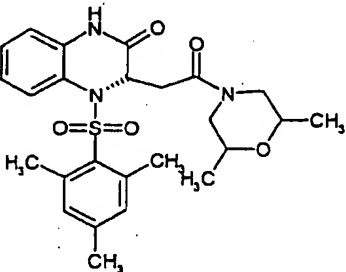
| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| 70 |  | 501 | 2,67 | quantitativ | A |
| 71 |  | 499 | 2,76 | 64% | A |
| 72 |  | 456 | 3,98 | 99% | A |
| 73 |  | 471 | 2,63 | 60% | A |

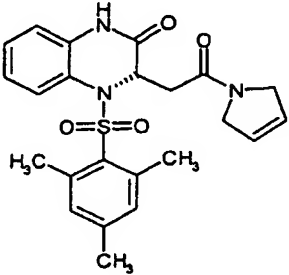
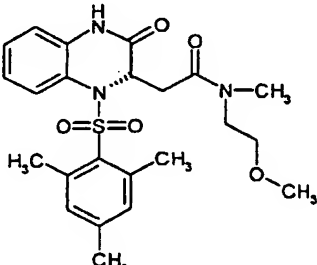
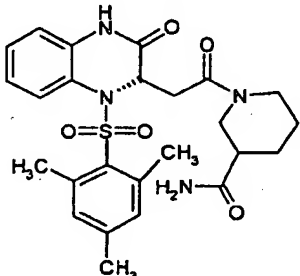
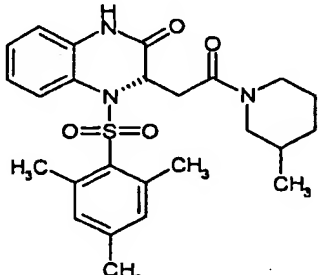
| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|----------|-------------------|
| 74 |  | 456 | 3,91 | 27% | A |
| 75 |  | 558 | 4,59 | 71% | A |
| 76 |  | 568 | 4,81 | 73% | A |
| 77 |  | 602 | 4,96 | 86% | A |

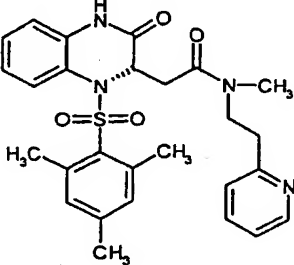
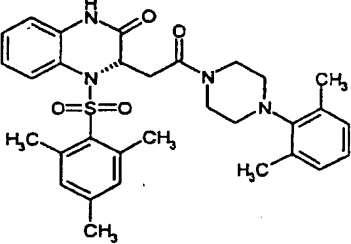
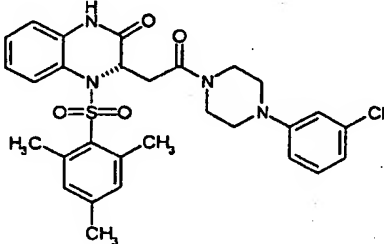
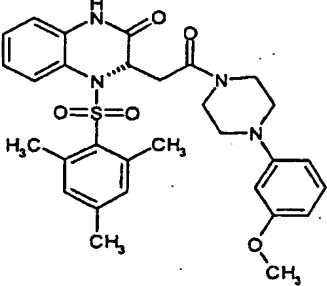
| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- M th de |
|----------|---|-------------|-------------|----------|-------------------|
| 78 |  | 547 | 4,62 | 99% | A |
| 79 |  | 569 | 4,46 | 88% | A |
| 80 |  | 551 | 4,31 | 78% | A |
| 81 |  | 563 | 4,15 | 78% | A |
| 82 |  | 579 | 4,57 | 75% | A |

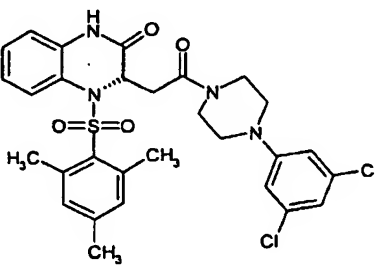
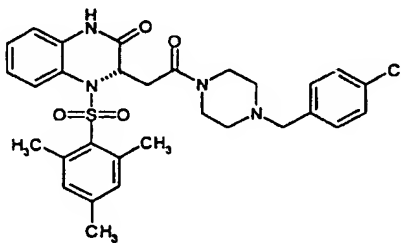
| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|----------|-------------|-------------|----------|-------------------|
| 83 | | 561 | 4,39 | 90% | A |
| 84 | | 547 | 4,27 | 79% | A |
| 85 | | 458 | 4,15 | 24% | A |
| 86 | | 566 | 4,02 | 71% | A |
| 87 | | 528 | 4 | 65% | A |

| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|----------|-------------|-------------|----------|-------------------|
| 88 | | 484 | 4,1 | 37% | A |
| 89 | | 493 | 2,91 | 96% | A |
| 90 | | 493 | 2,8 | 70% | A |
| 91 | | 560 | 4,76 | 84% | A |

| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|----------|-------------------|
| 92 |  | 522 | 4,18 | 96% | A |
| 93 |  | 482 | 4,02 | 71% | A |
| 94 |  | 515 | 2,71 | 78% | A |
| 95 |  | 547 | 2,93 | 69% | A |
| 96 |  | 486 | 3,87 | 69% | A |

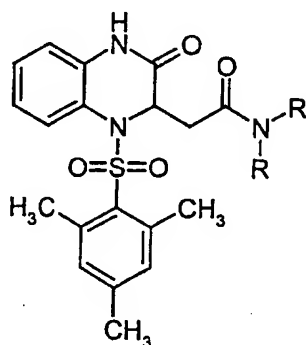
| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|----------|-------------------|
| 97 |  | 440 | 3,67 | 70% | A |
| 98 |  | 460 | 3,67 | 44% | A |
| 99 |  | 499 | 3,32 | 44% | A |
| 100 |  | 470 | 4,2 | 46% | A |

| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|----------|-------------------|
| 101 |  | 507 | 2,9 | 98% | A |
| 102 |  | 561 | 4,82 | 82% | A |
| 103 |  | 567 | 4,59 | 62% | A |
| 104 |  | 563 | 4,25 | 67% | A |

| Bsp.-Nr. | Struktur | MS [M+H] | Rt [min] | Ausbeute | LC/MS- Methode |
|----------|---|-------------|-------------|----------|-------------------|
| 105 |  | 601 | 4,92 | 75% | A |
| 106 |  | 581 | 3,12 | 99% | A |

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäureamiden ausgehend von aromatischen Aminen und der Verbindung des Beispiels VI:

5

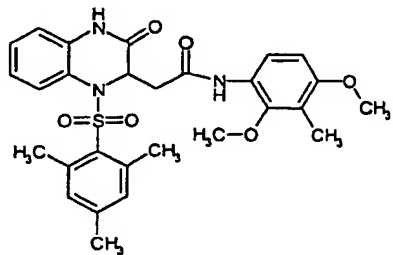
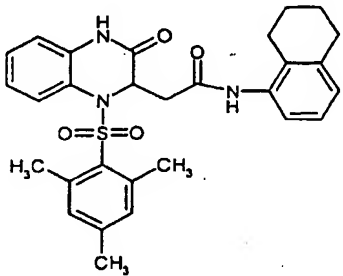
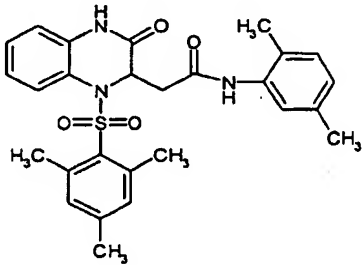
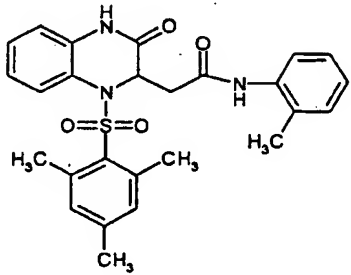


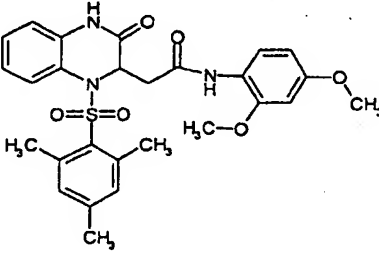
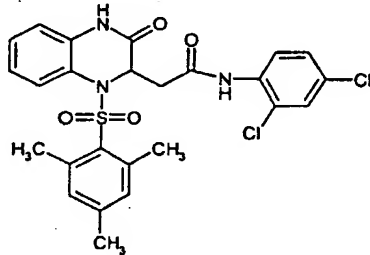
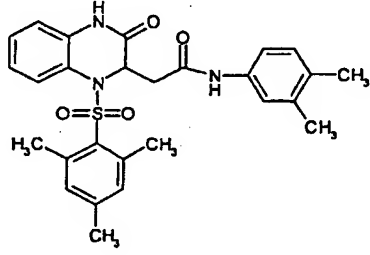
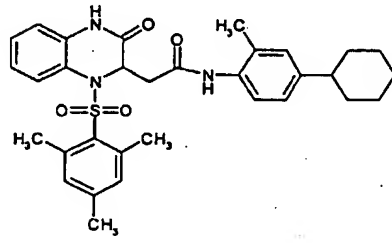
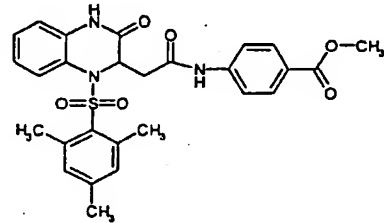
Eine Lösung von 0.08 mmol des aromatischen primären oder sekundären Amins, 25.3 mg (0.07 mmol) 2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäure (Beispiel VI), 29.7 mg (0.08 mmol) [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium]-Hexafluorophosphat (HATU) und 16.8 mg (0.13 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 3 ml DMF wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird über ein Kieselgel-Kartusche filtriert und mit einem Lösungsmittelgemisch von Dichlormethan/Methanol 90:10 nachgewaschen. Es wird eingedampft und das Rohprodukt über eine präparative RP-HPLC gereinigt (Kromasil 100 C18, 5 µm; 50 x 20 mm; Gradient: Acetonitril / Wasser 15:85 bis 90:10, Raumtemperatur).

Entsprechend dieser Vorschrift werden die in Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 107 – 131 erhalten:

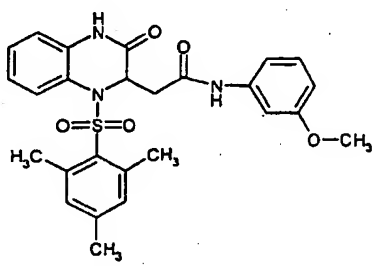
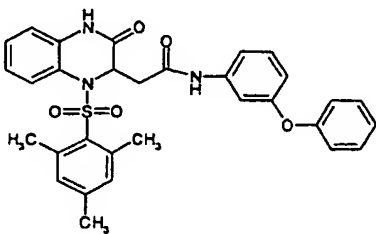
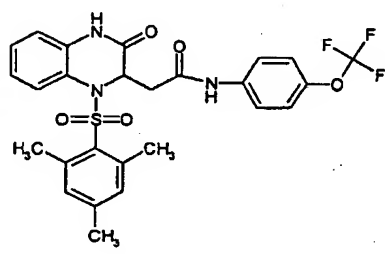
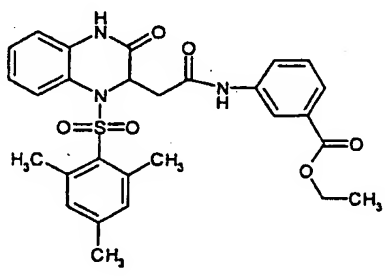
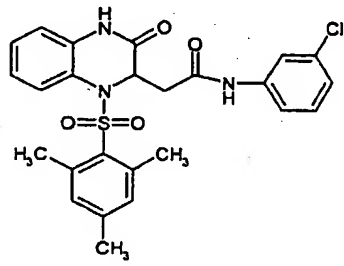
20

Tabelle 3

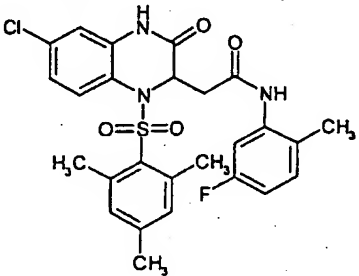
| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS |
|---------------|---|----------|--|
| 107 |  | 31% | Rt = 4.41 min; MS (ESIpos): 538 [M+H] ⁺ |
| 108 |  | 20% | Rt = 4.58 min; MS (ESIpos): 518 [M+H] ⁺ |
| 109 |  | 40% | Rt = 4.41 min; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺ |
| 110 |  | 34% | Rt = 4.24 min; MS (ESIpos): 478 [M+H] ⁺ |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS |
|---------------|---|----------|--|
| 111 |  | 36% | Rt = 4.16 min; MS (ESIpos): 524 [M+H] ⁺ |
| 112 |  | 5% | Rt = 4.71 min; MS (ESIpos): 533 [M+H] ⁺ |
| 113 |  | 46% | Rt = 4.51 min; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺ |
| 114 |  | 34% | Rt = 5.23 min; MS (ESIpos): 560 [M+H] ⁺ |
| 115 |  | 7% | Rt = 4.19 min; MS (ESIpos): 522 [M+H] ⁺ |

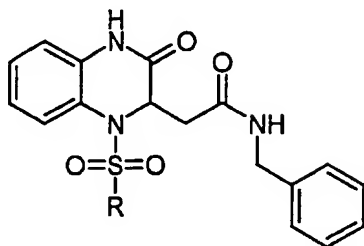
| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS |
|---------------|----------|----------|--|
| 116 | | 58% | Rt = 4.74 min; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺ |
| 117 | | 14% | Rt = 4.63 min; MS (ESIpos): 532 [M+H] ⁺ |
| 118 | | 6% | Rt = 4.55 min; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺ |
| 119 | | 14% | Rt = 4.69 min; MS (ESIpos): 533 [M+H] ⁺ |
| 120 | | 68% | Rt = 4.71 min; MS (ESIpos): 556 [M+H] ⁺ |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS |
|---------------|---|----------|--|
| 121 |  | 63% | Rt = 4.21 min; MS (ESIpos): 494 [M+H] ⁺ |
| 122 |  | 69% | Rt = 4.76 min; MS (ESIpos): 556 [M+H] ⁺ |
| 123 |  | 21% | Rt = 4.67 min; MS (ESIpos): 548 [M+H] ⁺ |
| 124 |  | 10% | Rt = 4.40 min; MS (ESIpos): 536 [M+H] ⁺ |
| 125 |  | 31% | Rt = 4.53 min; MS (ESIpos): 499 [M+H] ⁺ |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS |
|---------------|----------|----------|--|
| 126 | | 25% | Rt = 4.77 min; MS (ESIpos): 533 [M+H] ⁺ |
| 127 | | 11% | Rt = 4.91 min; MS (ESIpos): 533 [M+H] ⁺ |
| 128 | | 43% | Rt = 2,73 min; MS (ESIpos): 514 [M+H] ⁺ |
| 129 | | 87% | Rt = 2,78 min; MS (ESIpos): 510 [M+H] ⁺ |
| 130 | | 68% | Rt = 2,80 min; MS (ESIpos): 534 [M+H] ⁺ |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS |
|---------------|---|----------|--|
| 131 |  <chem>Cc1cc(F)ccc1NC(=O)CCn2c(Cl)ccc3c2c(=O)[nH]c3S(=O)(=O)c4cc(C)c(C)cc4</chem> | 29% | Rt = 2,65 min; MS (ESIpos): 530 [M+H] ⁺ |

Allgemeine Vorschrift zur Sulfonylierung von 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäurebenzylamid (Beispiel I):



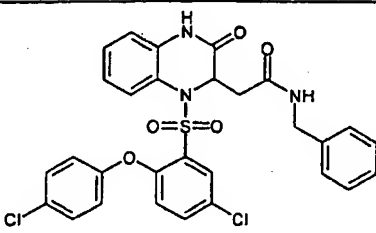
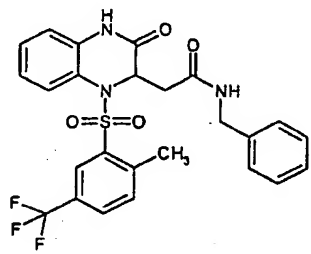
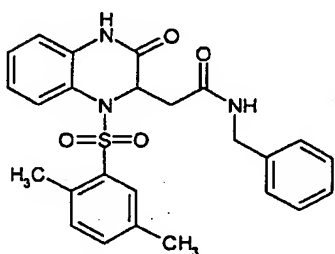
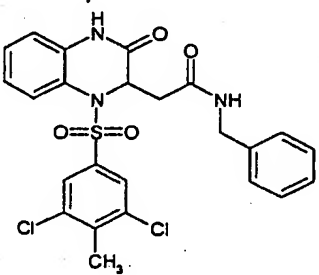
5

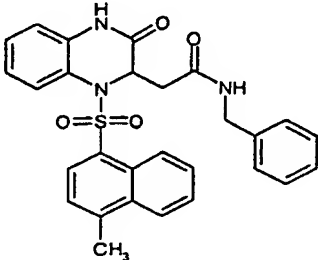
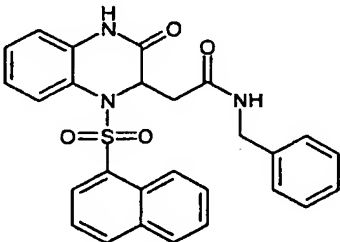
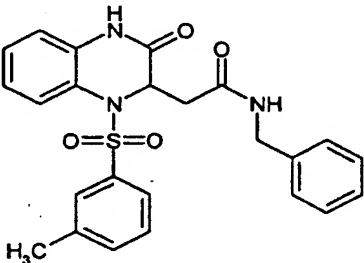
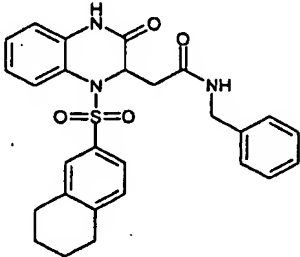
In einer Argon-Atmosphäre wird eine Lösung von 30.7 mg (0.10 mmol) 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäurebenzylamid (Beispiel I) und 0.21 mmol des Sulfonsäurechlorids in 3 ml Pyridin über Nacht bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über eine präparative RP-HPLC gereinigt (Kromasil 100 C18, 5 µm; 50 x 20 mm; Gradient: Acetonitril / Wasser 15:85 bis 90:10, Raumtemperatur).

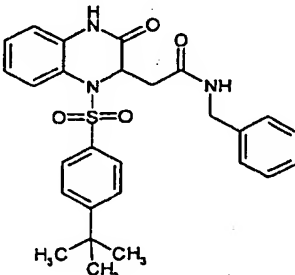
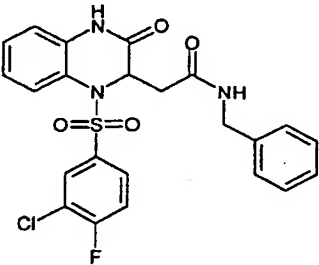
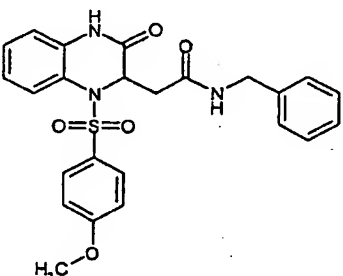
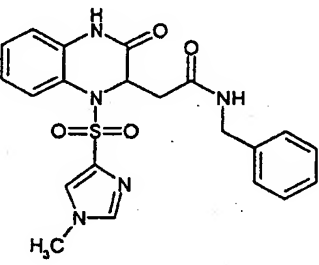
10

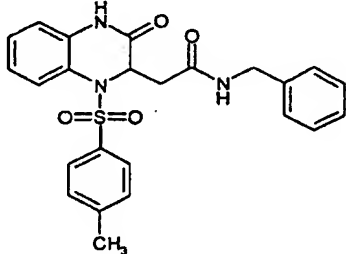
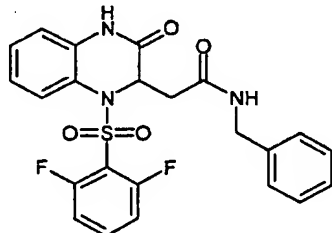
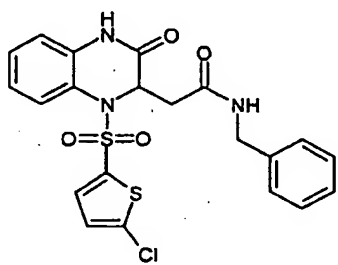
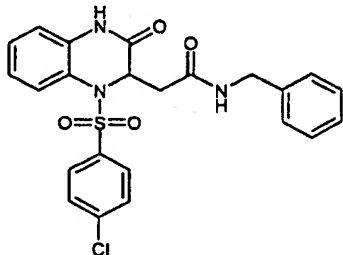
Entsprechend dieser Vorschrift werden die in Tabelle 4 aufgeführten Beispiele 132 – 159 erhalten:

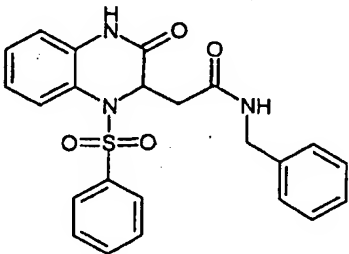
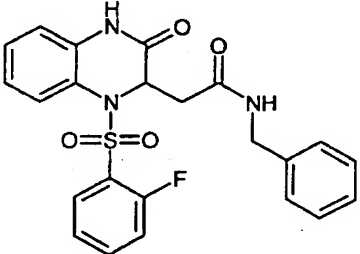
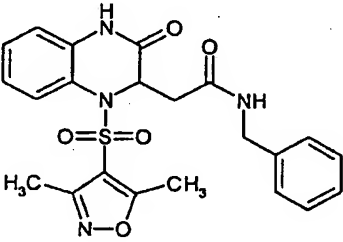
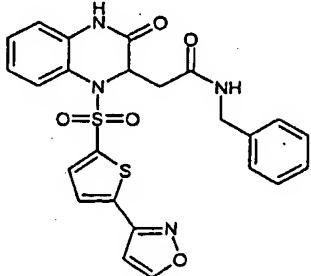
Tabelle 4:

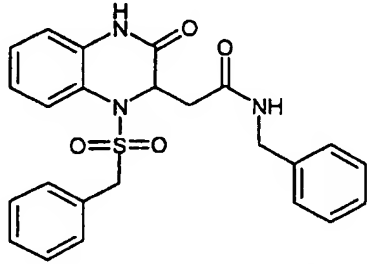
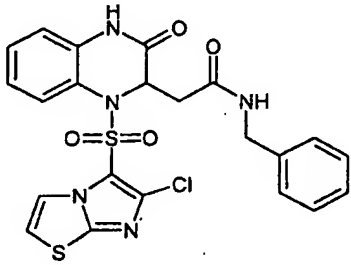
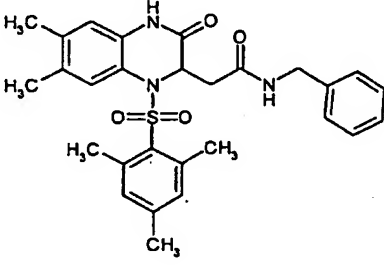
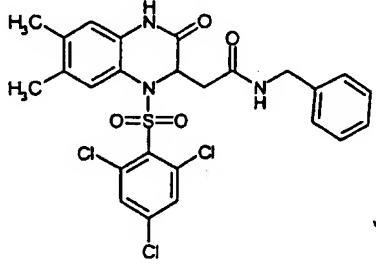
| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|----------|---|-------------------|
| 132 |  | 9% | Rt = 4.54 min ; MS (ESIpos): 597 [M+H] ⁺ | A |
| 133 |  | 3% | Rt = 4.14 min ; MS (ESIpos): 518 [M+H] ⁺ | A |
| 134 |  | 11% | Rt = 3.90 min ; MS (ESIpos): 464 [M+H] ⁺ | A |
| 135 |  | 2% | Rt = 4.15 min ; MS (ESIpos): 519 [M+H] ⁺ | A |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|----------|---|-------------------|
| 136 |  | 3% | Rt = 4.05 min ; MS (ESIpos): 500 [M+H] ⁺ | A |
| 137 |  | 23% | Rt = 3.91 min ; MS (ESIpos): 486 [M+H] ⁺ | A |
| 138 |  | 5% | Rt = 3.74 min ; MS (ESIpos): 450 [M+H] ⁺ | A |
| 139 |  | 2% | Rt = 4.11 min ; MS (ESIpos): 490 [M+H] ⁺ | A |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|----------|---|-------------------|
| 140 |  | 19% | Rt = 4.24 min ; MS (ESIpos): 492 [M+H] ⁺ | A |
| 141 |  | 14% | Rt = 3.96 min ; MS (ESIpos): 488 [M+H] ⁺ | A |
| 142 |  | 6% | Rt = 3.66 min ; MS (ESIpos): 466 [M+H] ⁺ | A |
| 143 |  | 9% | Rt = 3.02 min ; MS (ESIpos): 440 [M+H] ⁺ | A |

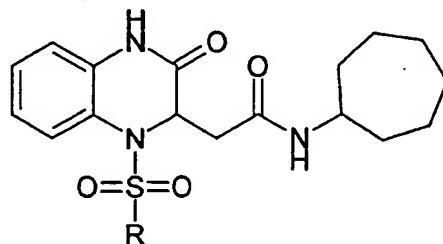
| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|----------|---|-------------------|
| 144 |  | 10% | Rt = 3.75 min ; MS (ESIpos): 450 [M+H] ⁺ | A |
| 145 |  | 14% | Rt = 3.62 min ; MS (ESIpos): 472 [M+H] ⁺ | A |
| 146 |  | 2% | Rt = 3.87 min ; MS (ESIpos): 476 [M+H] ⁺ | A |
| 147 |  | 14% | Rt = 3.87 min ; MS (ESIpos): 470 [M+H] ⁺ | A |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|----------|---|-------------------|
| 148 |  | 43% | Rt = 3.59 min ; MS (ESIpos): 436 [M+H] ⁺ | A |
| 149 |  | 4% | Rt = 3.60 min ; MS (ESIpos): 454 [M+H] ⁺ | A |
| 150 |  | 3% | Rt = 3.64 min ; MS (ESIpos): 455 [M+H] ⁺ | A |
| 151 |  | 27% | Rt = 3.77 min ; MS (ESIpos): 509 [M+H] ⁺ | A |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|----------|---|-------------------|
| 152 |  | 21% | Rt = 3.74 min ; MS (ESIpos): 450 [M+H] ⁺ | A |
| 153 |  | 31% | Rt = 3.57 min ; MS (ESIpos): 517 [M+H] ⁺ | A |
| 154 |  | 42% | Rt = 2.71 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺ | B |
| 155 |  | 17% | Rt = 4.4 min ; MS (ESIpos): 566 [M+H] ⁺ | A |

| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|----------|----------|---|-------------------|
| 156 | | 7% | Rt = 4.01 min ; MS (ESIpos): 518 [M+H] ⁺ | A |
| 157 | | 56% | Rt = 3.9 min ; MS (ESIpos): 524 [M+H] ⁺ | A |
| 158 | | 7% | Rt = 4.13 min ; MS (ESIpos): 532 [M+H] ⁺ | A |
| 159 | | 5% | Rt = 4.38 min ; MS (ESIpos): 514 [M+H] ⁺ | A |

Allgemeine Vorschrift zur Sulfonylierung von *N*-Cycloheptyl-2-(oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäureamid (Beispiel VIII):

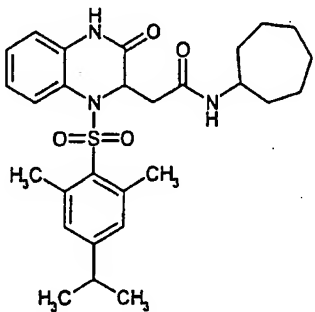
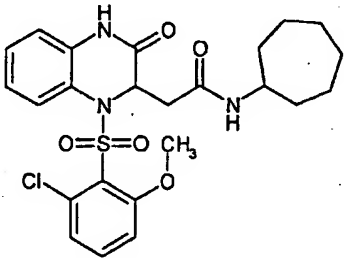
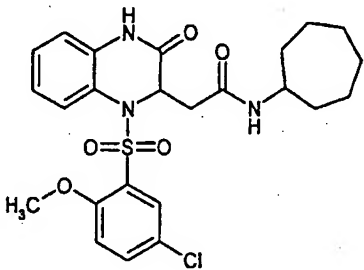
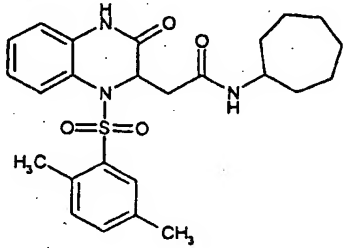


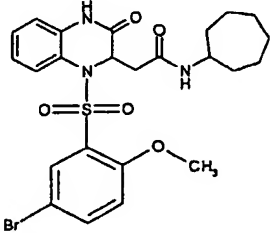
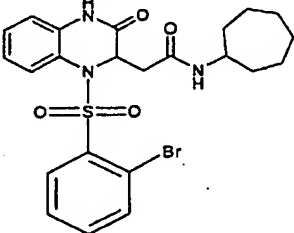
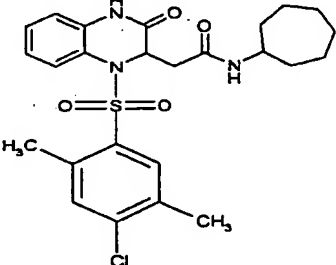
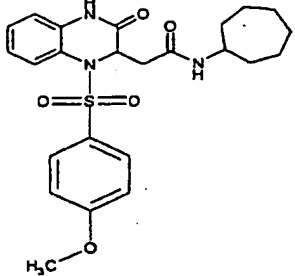
5

In einer Argon Atmosphäre wird eine Lösung von 100 mg (0.33 mmol) *N*-Cycloheptyl-2-(oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäureamid und 0.4 mmol des Sulfonsäurechlorids in 59 µl Pyridin und 3 ml Acetonitril über Nacht bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird über
10 eine präparative RP-HPLC gereinigt (Kromasil 100 C18, 5 µm; 50 x 20 mm; Gradient: Acetonitril / Wasser 15:85 bis 90:10, Raumtemperatur).

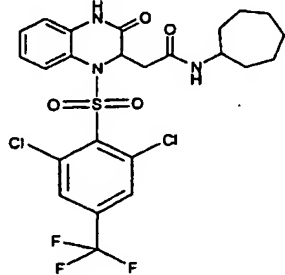
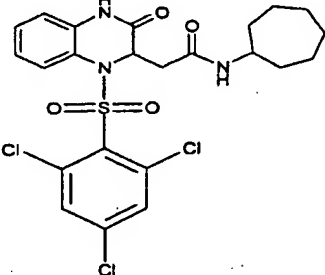
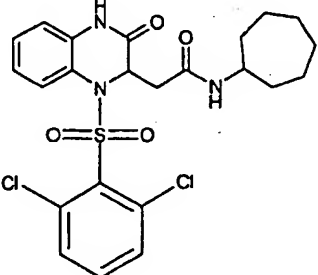
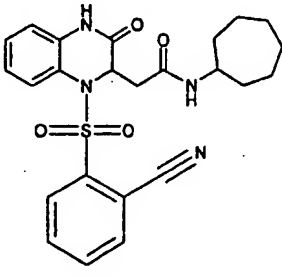
Entsprechend dieser Vorschrift werden die in Tabelle 5 aufgeführten Beispiele 160-180 erhalten:

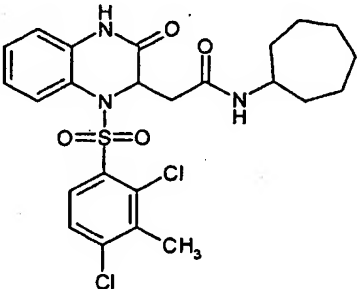
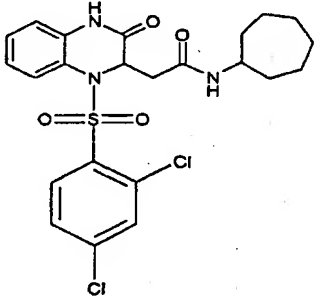
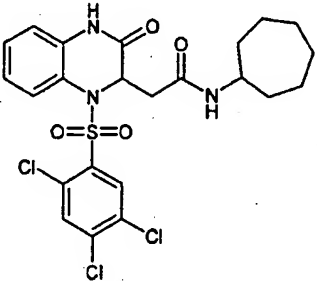
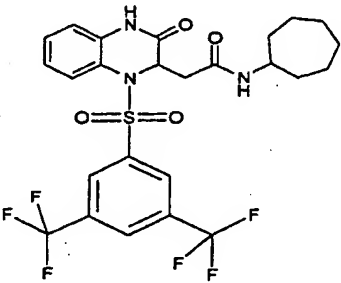
Tabelle 5

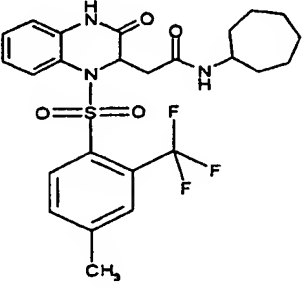
| Bei- spiel | Struktur | Aus- beute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|---|-------------------|
| 160 |  | 38% | Rt = 2.92 min ; MS (ESIpos): 512 [M+H] ⁺ | B |
| 161 |  | 47% | Rt = 2.56 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺ | B |
| 162 |  | 31% | Rt = 2.62 min ; MS (ESIpos): 506 [M+H] ⁺ | B |
| 163 |  | 59% | Rt = 2.69 min ; MS (ESIpos): 470 [M+H] ⁺ | B |

| Bei- spiel | Struktur | Aus- beute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|---|-------------------|
| 164 |  | 48% | Rt = 2.67 min ; MS (ESIpos): 550 [M+H] ⁺ | B |
| 165 |  | 24% | Rt = 2.60 min ; MS (ESIpos): 520 [M+H] ⁺ | B |
| 166 |  | 37% | Rt = 2.83 min ; MS (ESIpos): 504 [M+H] ⁺ | B |
| 167 |  | 50% | Rt = 2.53 min ; MS (ESIpos): 472 [M+H] ⁺ | B |

| Bei- spiel | Struktur | Aus- beute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|----------|---------------|---|-------------------|
| 168 | | 34% | Rt = 2.72 min ; MS (ESIpos): 534 [M+H] ⁺ | B |
| 169 | | 6% | Rt = 2.79 min ; MS (ESIpos): 604 [M+H] ⁺ | B |
| 170 | | 12% | Rt = 4,9 min ; MS (ESIpos): 603 [M+H] ⁺ | A |
| 171 | | 9% | Rt = 4,5 min ; MS (ESIpos): 525 [M+H] ⁺ | A |

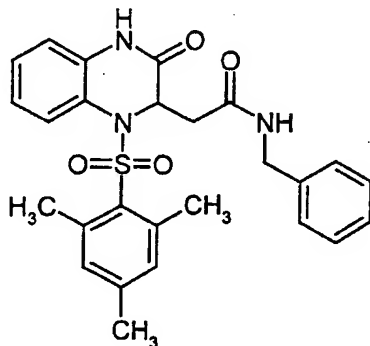
| Bei- spiel | Struktur | Aus- beute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--|-------------------|
| 172 |  | 14% | Rt = 4,6 min ; MS (ESIpos): 579 [M+H] ⁺ | A |
| 173 |  | 17% | Rt = 4,5 min ; MS (ESIpos): 545 [M+H] ⁺ | A |
| 174 |  | 15% | Rt = 4,2 min ; MS (ESIpos): 511 [M+H] ⁺ | A |
| 175 |  | 9% | Rt = 3,8 min ; MS (ESIpos): 467 [M+H] ⁺ | A |

| Bei- spiel | Struktur | Aus- beute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--|-------------------|
| 176 |  | 12% | Rt = 4,5 min ; MS (ESIpos): 524 [M+H] ⁺ | A |
| 177 |  | 6% | Rt = 4,3 min ; MS (ESIpos): 511 [M+H] ⁺ | A |
| 178 |  | 17% | Rt = 4,6 min ; MS (ESIpos): 545 [M+H] ⁺ | A |
| 179 |  | 13% | Rt = 4,7 min ; MS (ESIpos): 578 [M+H] ⁺ | A |

| Bei- spiel | Struktur | Aus- beute | LC-MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|---|-------------------|
| 180 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)N(C2S(=O)(=O)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)CCNC4CCCCC4</chem> | 26% | Rt = 2,78 min ; MS (ESIpos): 524 [M+H] ⁺ | B |

Beispiel 181

2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäurephenylmethylamid



5

1.02 g (3.44 mmol) 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäurephenylmethylamid (Beispiel I) werden in etwa 10 ml Acetonitril suspendiert und mit 3.80 g (17.4 mmol) 2,4,6-Trimethylphenylsulfonsäurechlorid und 523 mg (3.78 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Man lässt anschließend den Ansatz abkühlen und gießt den Kolbeninhalt auf Wasser. Der resultierende braune Feststoff wird abgetrennt und mit Diethylether verrieben. Das beige Rohprodukt wird durch Chromatografie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Diethylether 1:1) weiter aufgereinigt. Man erhält so 770 mg (47%) der Zielverbindung als leicht gelblichen Feststoff.

15

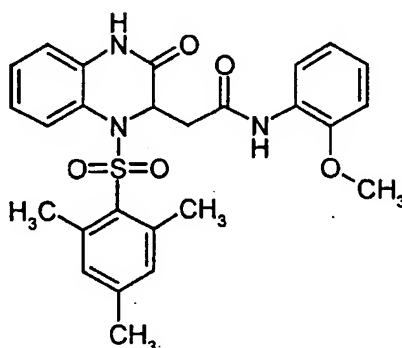
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.07-2.41 (m, 11H), 4.01-4.35 (ABX-System, AB-Teil, 2H), 4.81 (dd, 1H), 6.89-7.39 (m, 11H), 8.35 (t, 1H), 10.65 (s, 1H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 495 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 478 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

Beispiel 182

2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]essigsäure-(2-methoxyphenyl)-amid



5

Diese Verbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels 86 erhalten aus 642 mg (2.06 mmol) 2-(3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny)essigsäure-(2-methoxyphenyl)-amid (Beispiel II) und 2.25 g (10.3 mmol) 2,4,6-Trimethylphenylsulfonsäurechlorid durch zweistündiges Erhitzen zum Rückfluss und Verrühren des zunächst erhaltenen braunroten Feststoffes mit Aceton.

10

Ausbeute: 804 mg (79%) eines farblosen Feststoffs

15

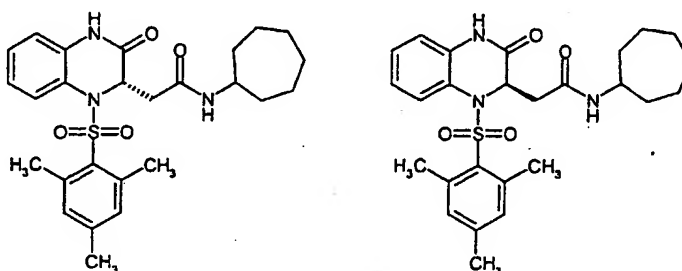
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.25 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.56 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.82 (t, 1H), 6.70-7.38 (m, 9H), 7.91 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 511 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 494 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Beispiel 183 und Beispiel 184

2S-2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny]essigsäurecycloheptyl-amid und 2R-2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny]essigsäurecycloheptyl-amid

5



4 g 2RS-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny]essigsäurecycloheptyl-amid (Beispiel 1) werden mittels einer chiralen HPLC in die Enantiomeren getrennt.

10

Methodenbeschreibung:

Probenvorbereitung: 4 g gelöst in 750 ml Essigsäureethylester

15 Probenaufnahme: alle 36 min 400 mg

Fluss: 40 ml/min

Wellenlänge: 254 nm

Lösungsmittel: Essigsäureethylester

Packungsmaterial: 6784 (600*30); LNW 2951; N-MA-L-leu-2,4-dimethylpentylamid

20

Man erhält:

S-2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny]essigsäurecycloheptyl-amid: 1.95g ($R_t = 20.292$ min).

25 Spezifischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -88.6^\circ$ ($c = 0.485$; MeOH).

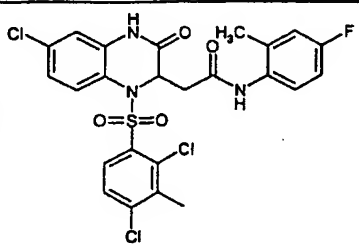
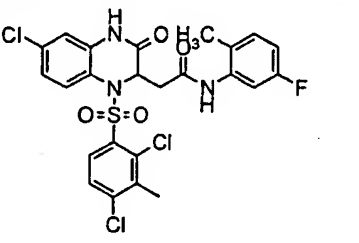
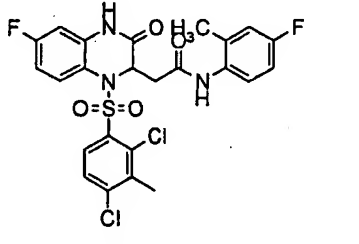
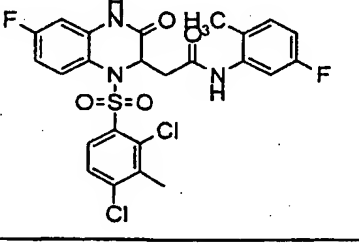
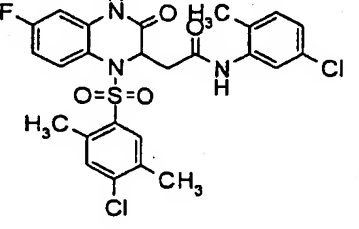
- 111 -

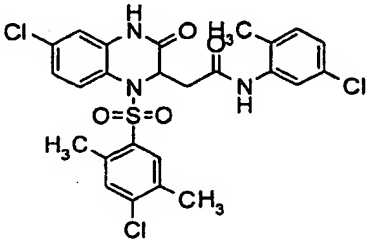
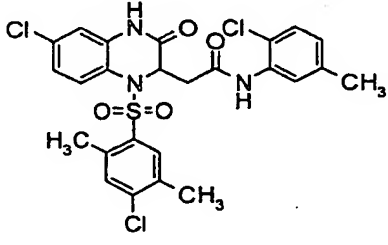
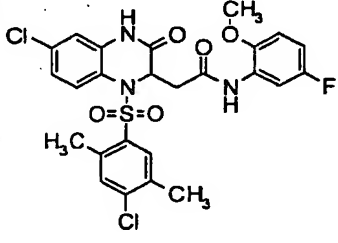
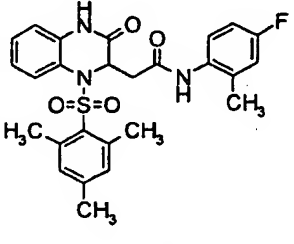
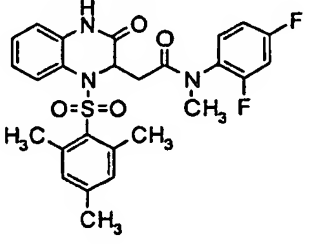
und R-2-[1-(Mesitylsulfonyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny]essigsäure-cycloheptyl-amid: 1.75g ($R_t = 32,925$ min).

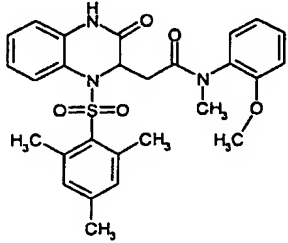
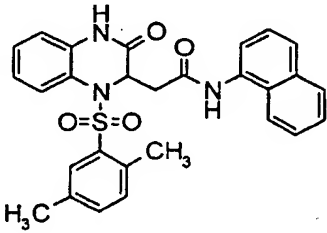
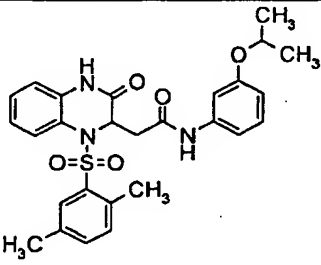
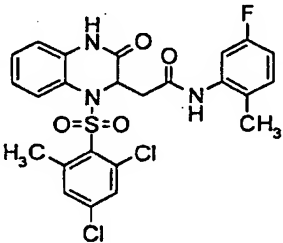
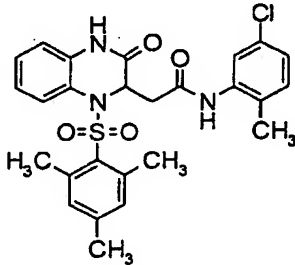
Spezifischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +95.8^\circ$ ($c = 0.514$; MeOH).

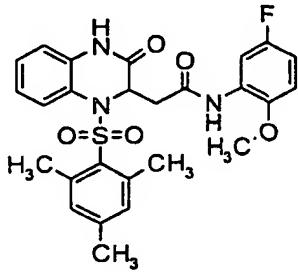
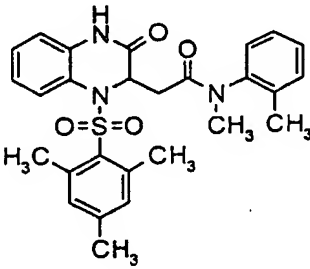
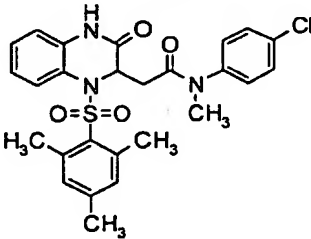
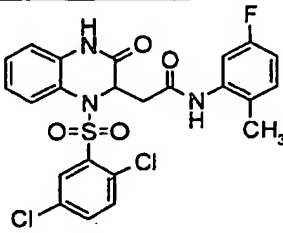
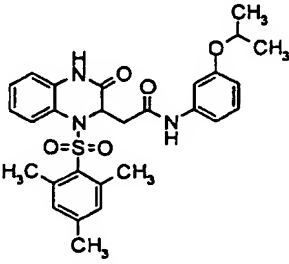
- 5 (Die in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert angegebene Konzentration c ist als Substanzmenge (in g) pro 100 ml Lösung definiert. Schichtdicke: 100 mm).

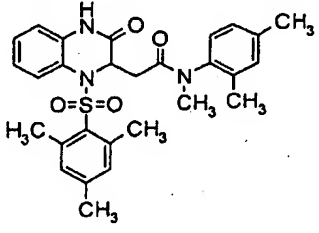
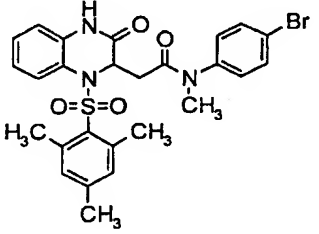
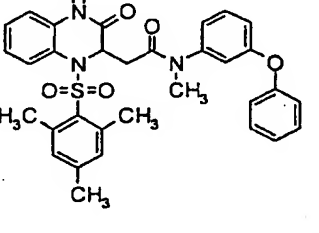
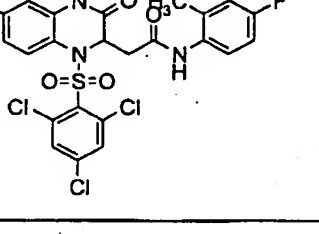
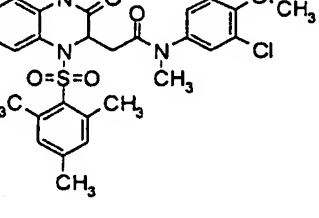
Tabelle 6

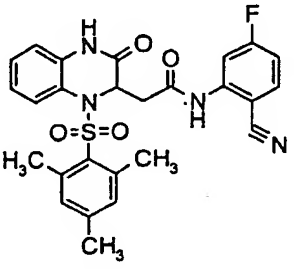
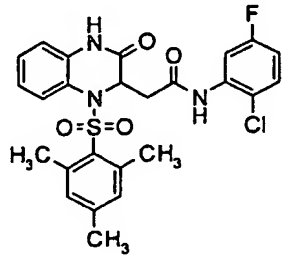
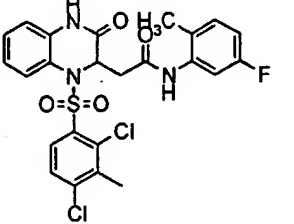
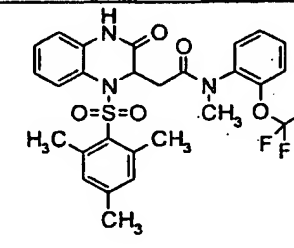
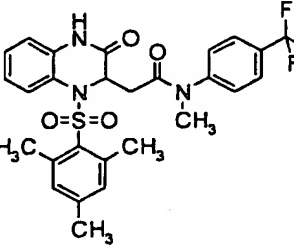
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|--|-------------------|
| 185 |  | 570,85 | 51 | MS(ESIpos): m/z = 570 (M+H) Rt = 2.84 min | B |
| 186 |  | 570,85 | 42 | MS(ESIpos): m/z = 570 (M+H) Rt = 2.89 min | B |
| 187 |  | 554,40 | 66 | MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) Rt = 2.78 min | B |
| 188 |  | 554,40 | 16 | MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) Rt = 2.83 min | B |
| 189 |  | 550,44 | 37 | MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H) Rt = 2.91 min | B |

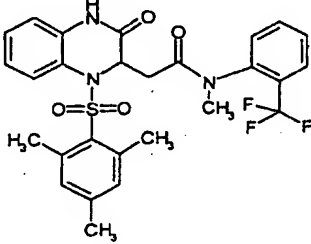
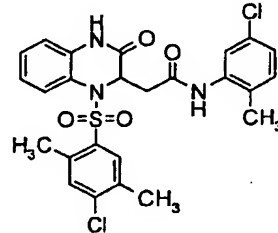
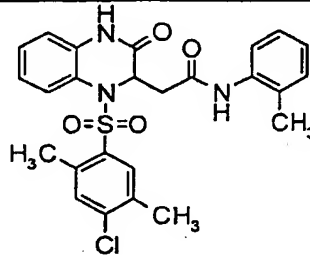
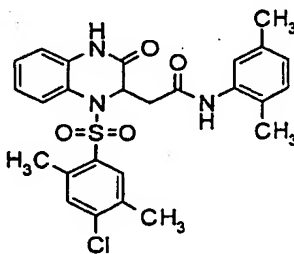
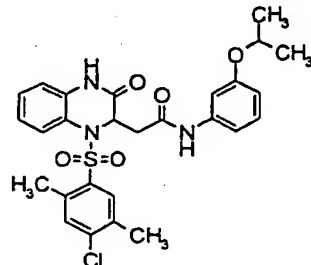
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|--|-------------------|
| 190 |  | 566,89 | 44 | MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) Rt = 3.02 min | B |
| 191 |  | 566,89 | 12 | MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) Rt = 3.07 min | B |
| 192 |  | 566,43 | 60 | MS(DCI): m/z = 583 (M+NH4) | |
| 193 |  | 495,57 | 42 | MS(ESIpos): m/z = 496 (M+H) Rt = 2.71 min | B |
| 194 |  | 513,56 | 44 | MS(ESIpos): m/z = 514 (M+H) Rt = 2.72 min | B |

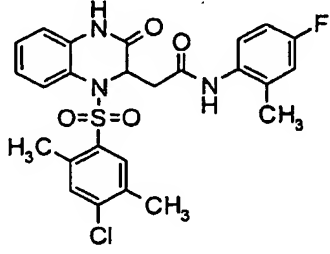
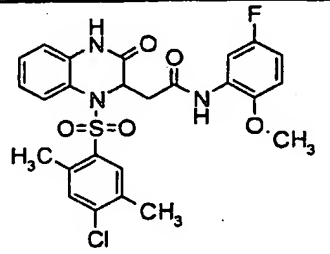
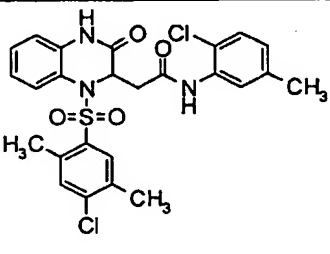
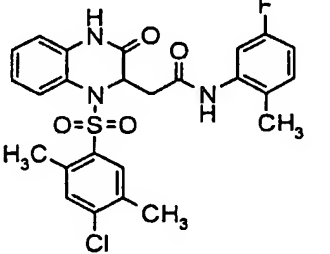
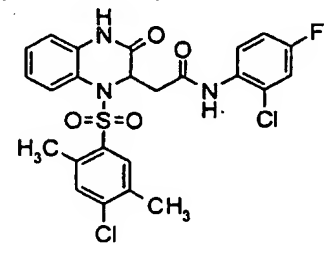
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|--|-------------------|
| 195 |  | 507,61 | 38 | MS(ESIpos): m/z = 508 (M+H) Rt = 2.63 min | B |
| 196 |  | 499,59 | 31 | MS(ESIpos): m/z = 500 (M+H) Rt = 4.30 min | A |
| 197 |  | 507,61 | 18 | MS(ESIpos): m/z = 508 (M+H) Rt = 4.47 min | A |
| 198 |  | 536,41 | 13 | MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) Rt = 4.52 min | A |
| 199 |  | 512,03 | 29 | MS(ESIpos): m/z = 512 (M+H) Rt = 2.84 min | B |

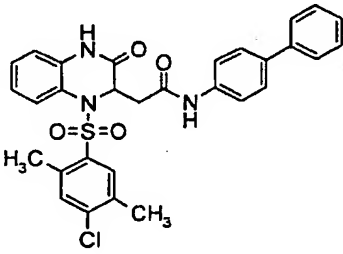
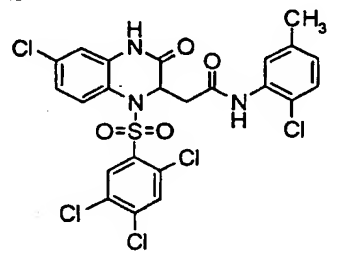
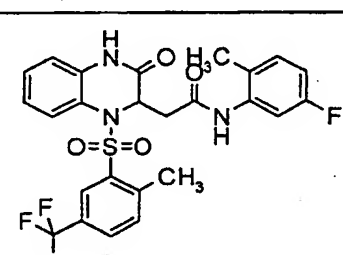
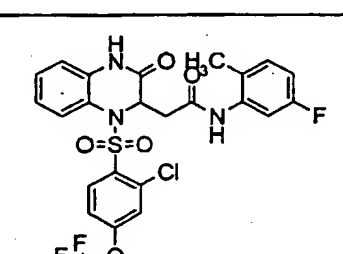
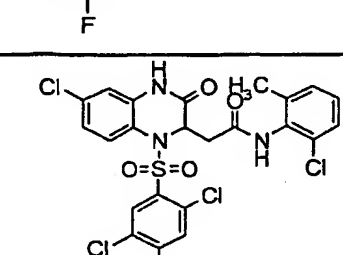
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|--|-------------------|
| 200 |  | 511,57 | 34 | MS(ESIpos): m/z = 512 (M+H) Rt = 2.75 min | B |
| 201 |  | 491,61 | 26 | MS(ESIpos): m/z = 492 (M+H) Rt = 2.72 min | B |
| 202 |  | 512,03 | 27 | MS(ESIpos): m/z = 512 (M+H) Rt = 2.77 min | B |
| 203 |  | 522,38 | 20 | MS(ESIpos): m/z = 522 (M+H) Rt = 4.34 min | A |
| 204 |  | 521,63 | 20 | MS(ESIpos): m/z = 522 (M+H) Rt = 2.85 min | B |

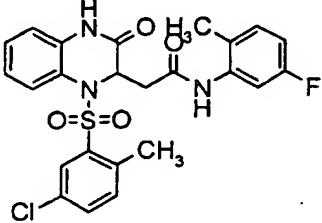
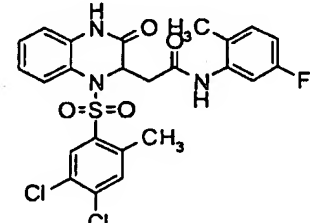
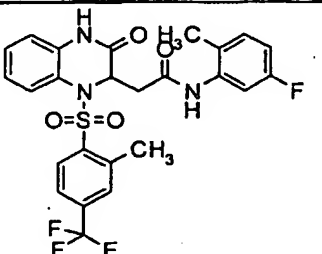
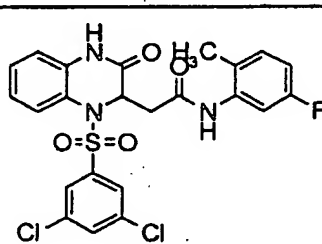
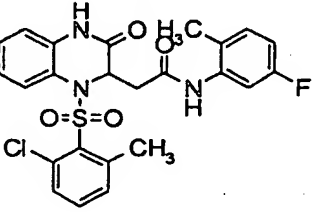
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|--|-------------------|
| 205 |  | 505,64 | 24 | MS(ESIpos): m/z = 506 (M+H) Rt = 4.59 min | A |
| 206 |  | 556,48 | 25 | MS(ESIpos): m/z = 556 (M+H) Rt = 2.82 min | B |
| 207 |  | 569,68 | 6 | MS(ESIpos): m/z = 570 (M+H) Rt = 2.91 min | B |
| 208 |  | 574,82 | 31 | MS(DCI): m/z = 593 (M+NH4) | |
| 209 |  | 576,50 | 4 | MS(ESIpos): m/z = 576 (M+H) Rt = 2.86 min | B |

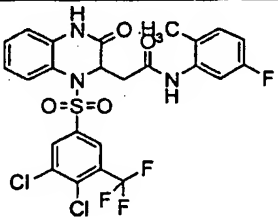
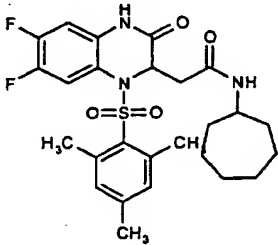
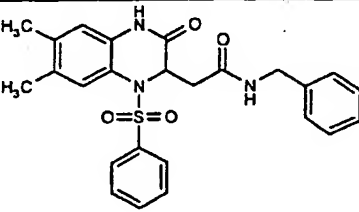
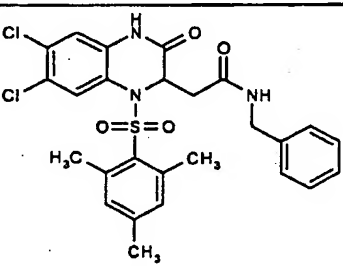
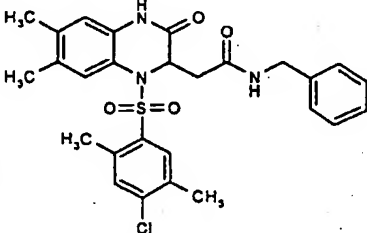
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|--|-------------------|
| 210 |  | 506,56 | 68 | MS(ESIpos): m/z = 507 (M+H) Rt = 4.43 min | A |
| 211 |  | 515,99 | 2 | MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H) Rt = 4.54 min | A |
| 212 |  | 536,41 | 7 | MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) Rt = 4.43 min | A |
| 213 |  | 561,58 | 28 | MS(ESIpos): m/z = 562 (M+H) Rt = 4.70 min | A |
| 214 |  | 545,58 | 53 | MS(ESIpos): m/z = 546 (M+H) Rt = 4.63 min | A |

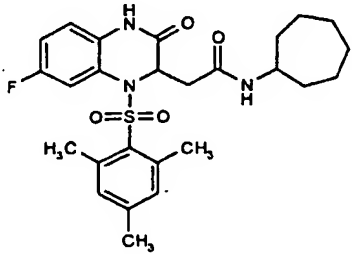
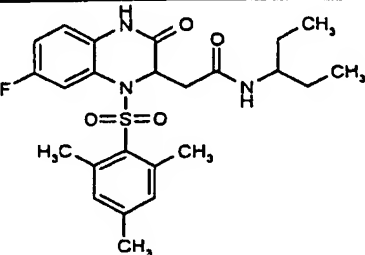
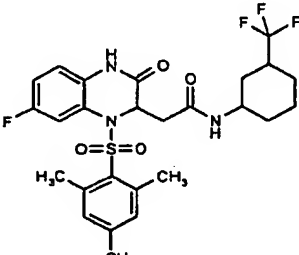
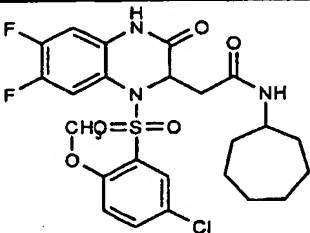
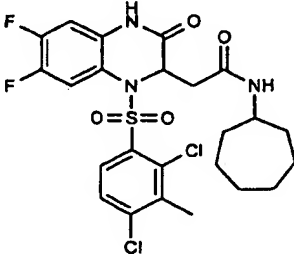
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 215 |  | 545,58 | 12 | MS(ESIpos): m/z = 546 (M+H) Rt = 4.66 min | A |
| 216 |  | 532,45 | 22 | MS(ESIneg): m/z = 530 (M- H) Rt = 4.71 min | A |
| 217 |  | 498,00 | 45 | MS(ESIpos): m/z = 498 (M+H) | |
| 218 |  | 512,03 | 71 | MS(ESIneg): m/z = 510 (M- H) Rt = 4.57 min | A |
| 219 |  | 542,05 | 89 | MS(ESIpos): m/z = 542 (M+H) Rt = 4.74 min | A |

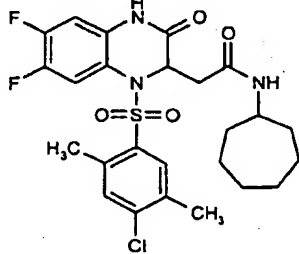
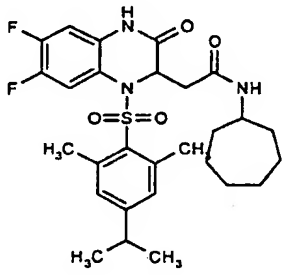
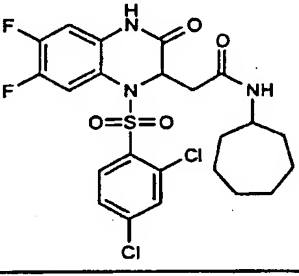
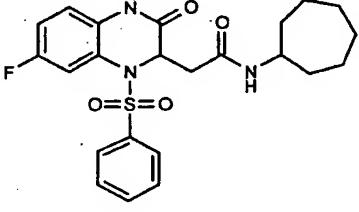
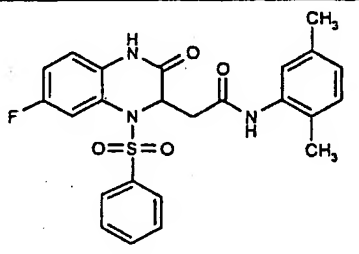
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beut % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|-------------------|---|-------------------|
| 220 |  | 515,99 | 37 | MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H) Rt = 4.44 min | A |
| 221 |  | 531,99 | 50 | MS(ESIneg): m/z = 530 (M- H) Rt = 4.56 min | A |
| 222 |  | 532,45 | 8 | MS(ESIpos): m/z = 532 (M+H) Rt = 4.72 min | A |
| 223 |  | 515,99 | 29 | MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H) Rt = 4.53 min | A |
| 224 |  | 536,41 | 22 | MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) Rt = 4.58 min | A |

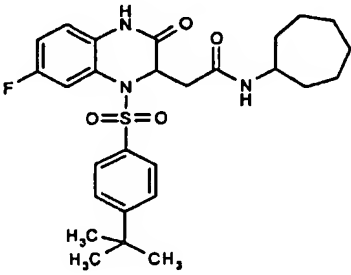
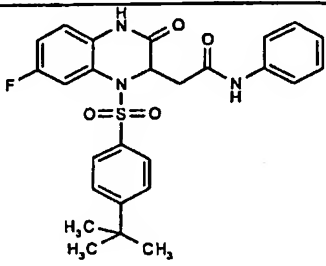
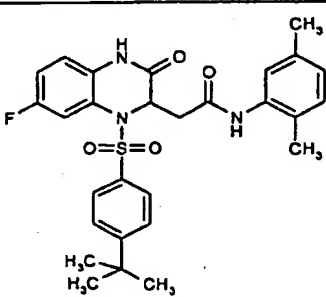
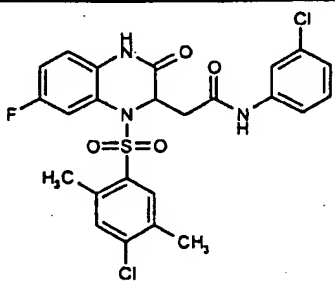
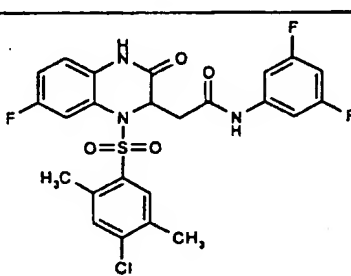
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|--|-------------------|
| 225 |  | 560,07 | 76 | MS(ESIpos): m/z = 560 (M+H) Rt = 4.91 min | A |
| 226 |  | 607,73 | 7 | MS(ESIpos): m/z = 606 (M+H) Rt = 5.00 min | A |
| 227 |  | 535,52 | 42 | MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) | |
| 228 |  | 571,93 | 36 | MS(DCI): m/z = 589 (M+NH4) | |
| 229 |  | 607,73 | 4 | MS(ESIpos): m/z = 605 (M+H) | |

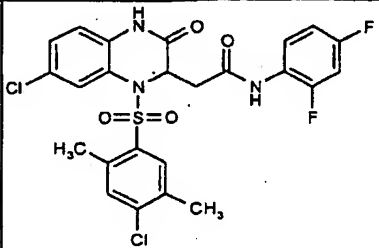
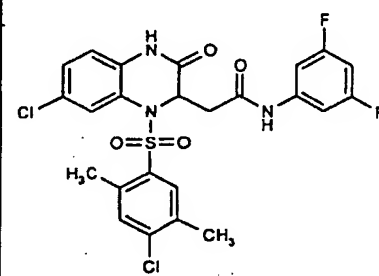
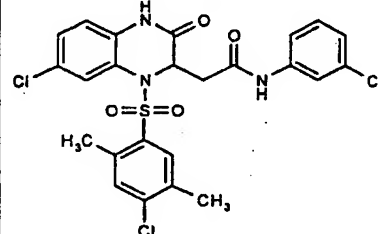
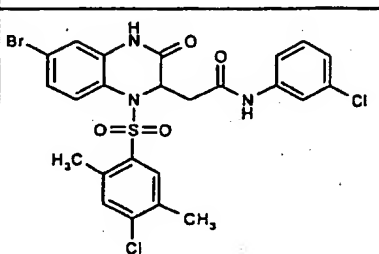
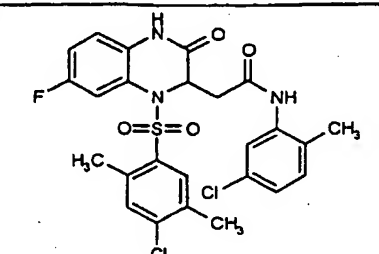
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 230 |  | 501,96 | 66 | MS(ESIpos): m/z = 502 (M+H) | |
| 231 |  | 536,41 | 46 | MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) | |
| 232 |  | 535,52 | 28 | MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) | |
| 233 |  | 522,38 | 82 | MS(ESIpos): m/z = 522 (M+H) | |
| 234 |  | 501,96 | 36 | MS(ESIpos): m/z = 502 (M+H) | |

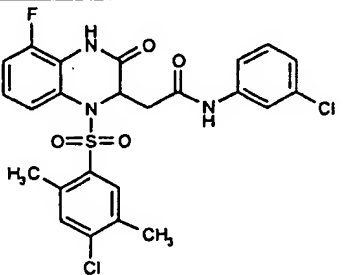
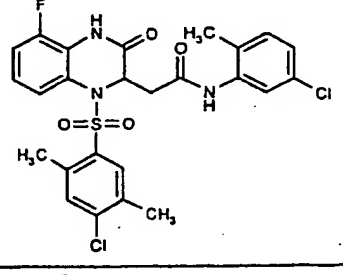
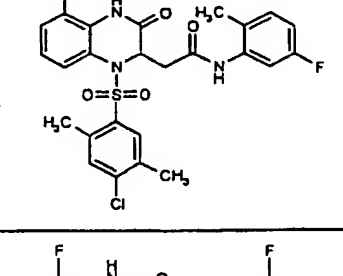
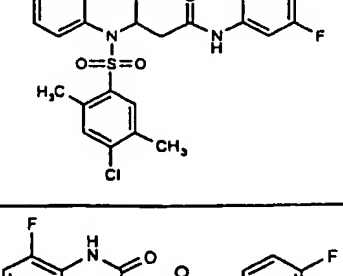
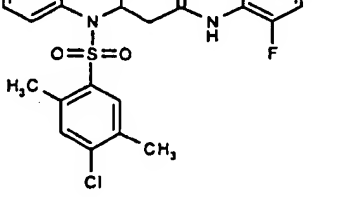
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 235 |  | 590,38 | 63 | MS(ESIpos): m/z = 590 (M+H) | |
| 236 |  | 519,61 | 42,85 | LCMS: Rt = 2.87 min MS(ESIpos): m/z = 520 (M+H) | B |
| 237 |  | 463,56 | 47,4 | LCMS: Rt = 3.92 min MS(ESIpos):m /z = 464 (M+H) | A |
| 238 |  | 546,47 | 46,5 | LCMS: Rt = 4.71 min MS(ESIpos): m/z = 448 (M+H) | A |
| 239 |  | 526,05 | 34,9 | LCMS: Rt = 4.58 min MS(ESIpos): m/z = 526 (M+H) | A |

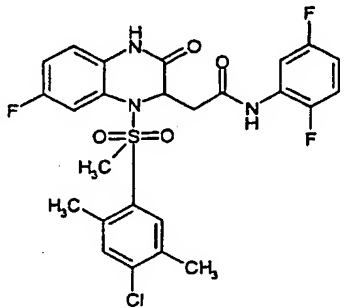
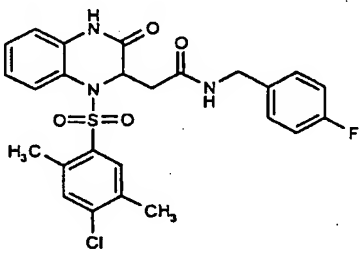
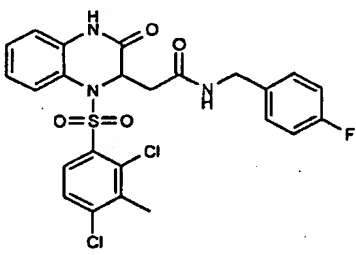
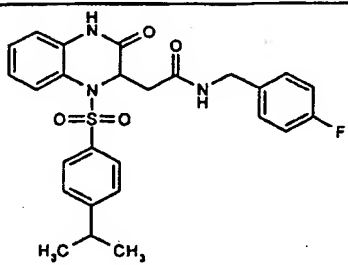
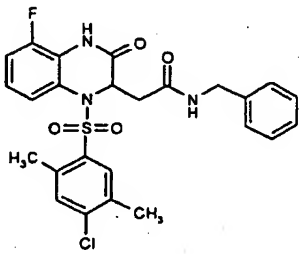
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 240 |  | 501,62 | 88,1 | LCMS: Rt = 4.61 min MS(ESIpos): m/z = 502 (M+H) | A |
| 241 |  | 475,48 | 91 | LCMS: Rt = 4.37 min MS(ESIpos): m/z = 476 (M+H) | A |
| 242 |  | 555,59 | 73 | LCMS: Rt = 4.59 min MS(ESIpos): m/z = 556 (M+H) | A |
| 243 |  | 542,00 | 48 | LCMS: Rt = 4.60 min MS(ESIpos): m/z = 542 (M+H) | A |
| 244 |  | 560,45 | 27,1 | LCMS: Rt = 5.07 min MS(ESIpos): m/z = 560 (M+H) | B |

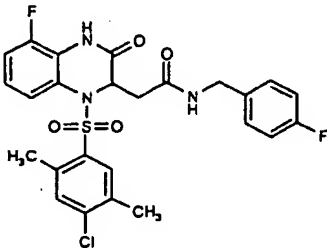
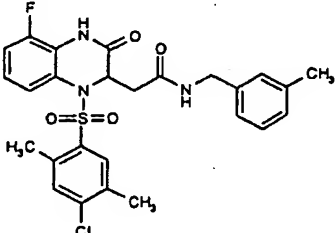
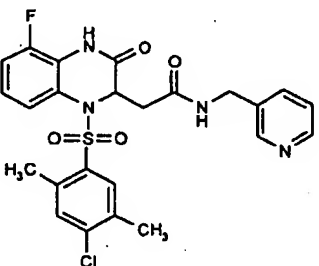
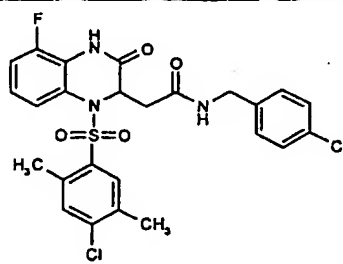
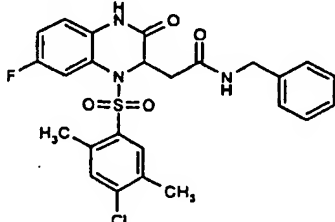
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 245 |  | 540,03 | 56 | LCMS: Rt = 2.95 min MS(ESIpos): m/z = 540 (M+H) | B |
| 246 |  | 547,66 | 43 | LCMS: Rt = 3.01 min MS(ESIpos): m/z = 548 (M+H) | B |
| 247 |  | 546,42 | 16,05 | LCMS: Rt = 4.66 min MS(ESIpos): m/z = 546 (M+H) | A |
| 248 |  | 459,54 | 65,2 | LCMS: Rt = 4.00 min MS(ESIpos): m/z = 460 (M+H) | A |
| 249 |  | 467,52 | 62 | LCMS: Rt = 4.00 min MS(ESIpos): m/z = 468 (M+H) | A |

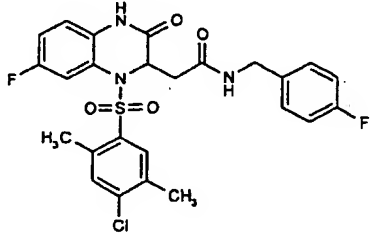
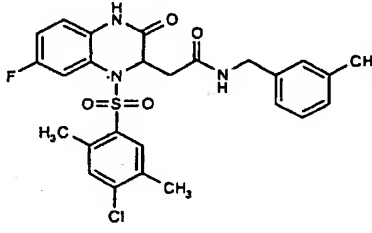
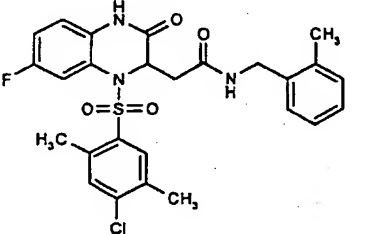
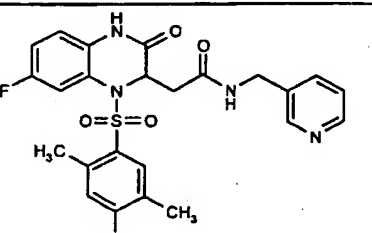
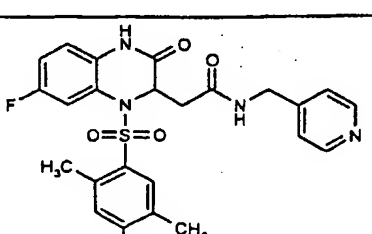
| B i- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 250 |  | 515,65 | 85 | LCMS: Rt = 4.70 min MS(ESIpos): m/z = 416 (M+H) | A |
| 251 |  | 495,57 | 82 | LCMS: Rt = 4.50 min MS(ESIpos): m/z = 496 (M+H) | A |
| 252 |  | 523,63 | 54,4 | LCMS: Rt = 4.60 min MS(ESIpos): m/z = 524 (M+H) | A |
| 253 |  | 536,41 | 47,3 | LCMS: Rt = 4.74 min MS(ESIpos): m/z = 537 (M+H) | A |
| 254 |  | 537,94 | 20,5 | LCMS: Rt = 4.71 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H) | A |

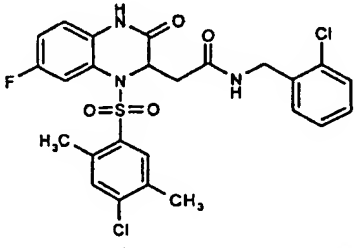
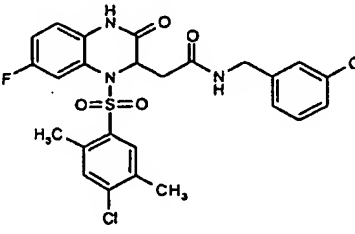
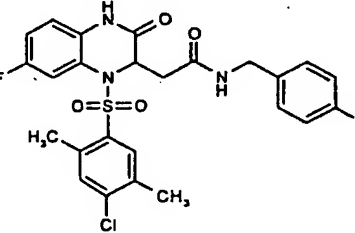
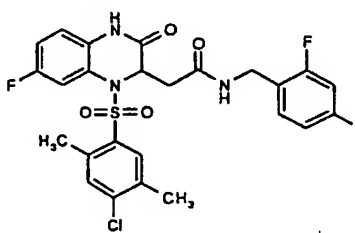
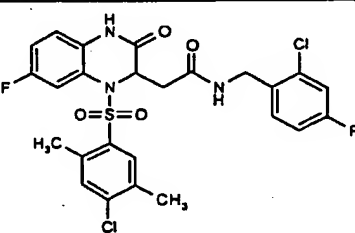
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 255 |  | 554,40 | 41,3 | LCMS: Rt = 4.90 min MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) | A |
| 256 |  | 554,40 | 60,5 | LCMS: Rt = 4.70 min MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) | A |
| 257 |  | 552,86 | 91,9 | LCMS: Rt = 4.90 min MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) | A |
| 258 |  | 597,32 | 59,9 | LCMS: Rt = 5.0 min MS(ESIpos): m/z = 598 (M+H) | A |
| 259 |  | 550,44 | 53 | LCMS: Rt = 4.75 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H) | A |

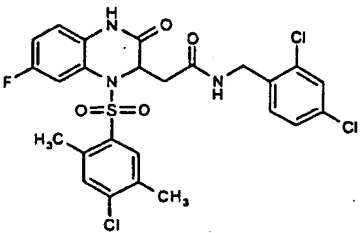
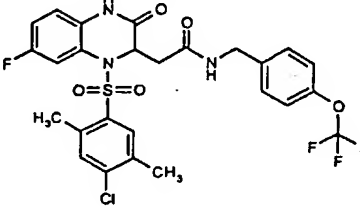
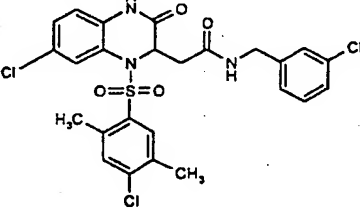
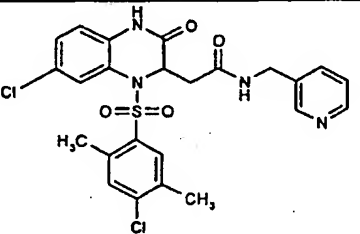
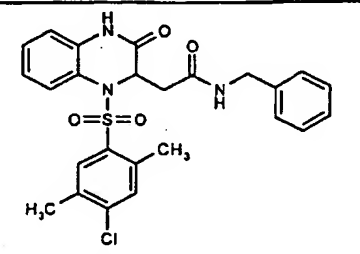
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 260 |  | 536,41 | 60,34 | LCMS: Rt = 4.80 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H) | A |
| 261 |  | 550,44 | 41,5 | LCMS: Rt = 4.80 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H) | A |
| 262 |  | 533,98 | 45,4 | LCMS: Rt = 4.60 min MS(ESIpos): m/z = 534 (M+H) | A |
| 263 |  | 537,94 | 28 | LCMS: Rt = 4.70 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H) | A |
| 264 |  | 537,94 | 50,6 | LCMS: Rt = 4.54 min MS(ESIpos): m/z = 538,2 (M+H) | A |

| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 265 |  | 552,98 | 26 | LCMS: Rt = 4.60 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H) | A |
| 266 |  | 515,99 | 53 | LCMS: Rt = 5.34 min MS(ESIpos): m/z = 538 (M+H) | A |
| 267 |  | 536,41 | 15 | LCMS: Rt = 4.28 min MS(ESIpos): m/z = 536 (M+H) | A |
| 268 |  | 495,57 | 56,1 | LCMS: Rt = 5.04 min MS(ESIpos): m/z = 496 (M+H) | A |
| 269 |  | 515,99 | 79,8 | LCMS: Rt = 2.75 min MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H) | B |

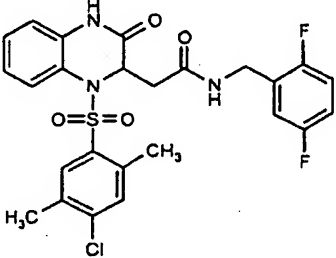
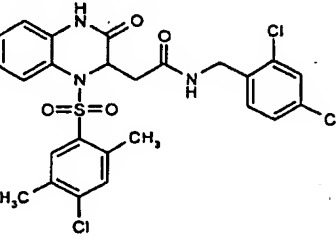
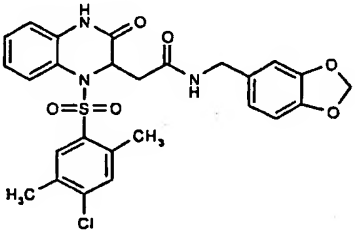
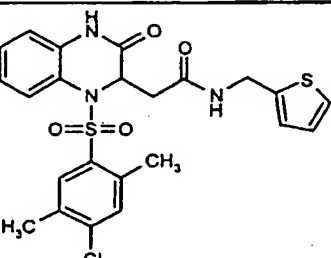
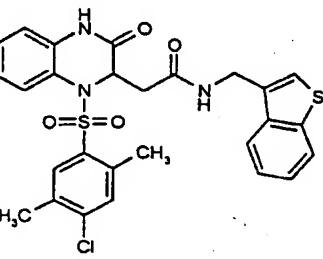
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beut % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|-------------------|---|-------------------|
| 270 |  | 533,98 | 76 | LCMS: Rt = 2.76 min MS(ESIpos): m/z = 534 (M+H) | B |
| 271 |  | 530,02 | 74,4 | LCMS: Rt = 2.89 min MS(ESIpos): m/z = 530 (M+H) | B |
| 272 |  | 516,98 | 73 | LCMS: Rt = 2.19 min MS(ESIpos): m/z = 517 (M+H) | B |
| 273 |  | 550,44 | 73,1 | LCMS: Rt = 2.92 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H) | B |
| 274 |  | 515,99 | 100 | LCMS: Rt = 2.76 min MS(ESIpos): m/z = 516 (M+H) | B |

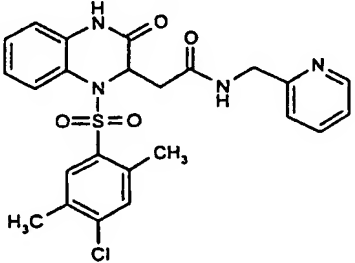
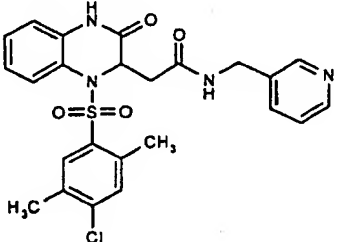
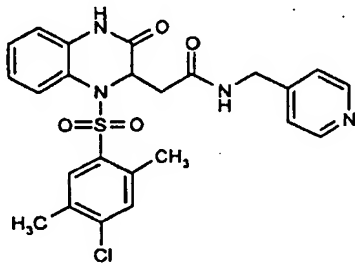
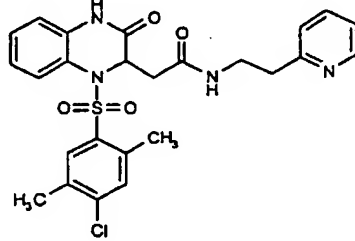
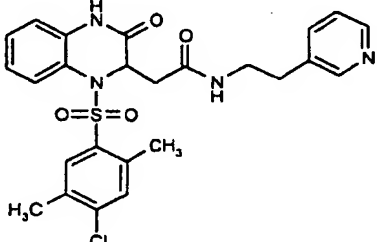
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 275 |  | 533,98 | 77,3 | LCMS: Rt = 2.78 min MS(ESIpos): m/z = 534 (M+H) | B |
| 276 |  | 530,02 | 78,3 | LCMS: Rt = 2.90 min MS(ESIpos): m/z = 530 (M+H) | B |
| 277 |  | 530,02 | 72,1 | LCMS: Rt = 2.78 min MS(ESIpos): m/z = 530 (M+H) | B |
| 278 |  | 516,98 | 67 | LCMS: Rt = 2.00 min MS(ESIpos): m/z = 517 (M+H) | B |
| 279 |  | 516,98 | 71 | LCMS: Rt = 1.95 min MS(ESIpos): m/z = 517 (M+H) | B |

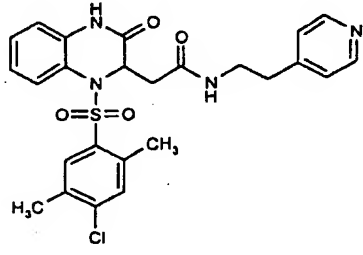
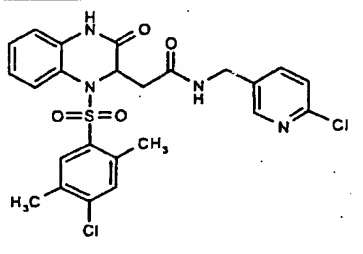
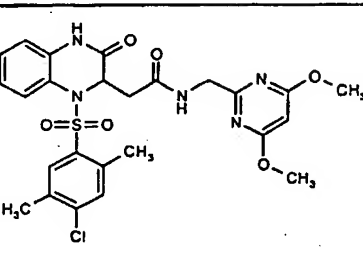
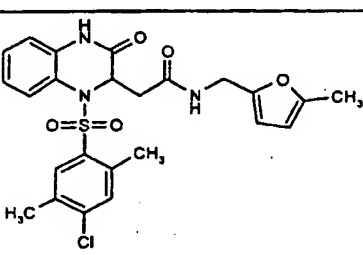
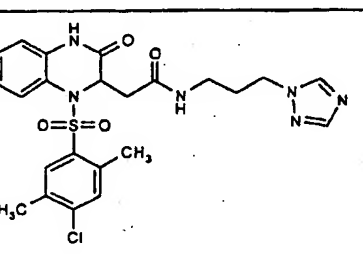
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 280 |  | 550,44 | 77,2 | LCMS: Rt = 2.76 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H) | B |
| 281 |  | 550,44 | 69,4 | LCMS: Rt = 2.79 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H) | B |
| 282 |  | 550,44 | 71,5 | LCMS: Rt = 4.58 min MS(ESIpos): m/z = 550 (M+H) | A |
| 283 |  | 551,97 | 73,1 | LCMS: Rt = 4.46 min MS(ESIpos): m/z = 551 (M+H) | A |
| 284 |  | 568,43 | 64,2 | LCMS: Rt = 4.63 min MS(ESIpos): m/z = 568 (M+H) | A |

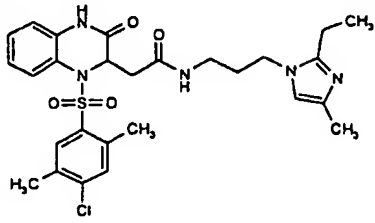
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 285 |  | 584,88 | 80,04 | LCMS: Rt = 4.84 min MS(ESIpos): m/z = 586 (M+H) | A |
| 286 |  | 599,99 | 73,16 | LCMS: Rt = 4.76 min MS(ESIpos): m/z = 600 (M+H) | A |
| 287 |  | 566,89 | 70,81 | LCMS: Rt = 4.74 min MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) | A |
| 288 |  | 533,43 | 44,12 | LCMS: Rt = 3.26 min MS(ESIpos): m/z = 533 (M+H) | A |
| 289 |  | 498,00 | 93,8 | MS(ESIpos): m/z = 498 (M+H) HPLC: Rt = 4.74 min | C |

| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|----------|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 290 | | 566,00 | 94 | MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) HPLC: Rt = 4.98 min | C |
| 291 | | 566,00 | 96 | MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) HPLC: Rt = 4.97 min | C |
| 292 | | 566,00 | 95 | MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) HPLC: Rt = 4.98 min | C |
| 293 | | 526,05 | 94 | MS(ESIpos): m/z = 526 (M+H) HPLC: Rt = 4.97 min | C |
| 294 | | 530,02 | 95 | MS(ESIpos): m/z = 530 (M+H) HPLC: Rt = 4.85 min | C |

| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 295 |  | 533,98 | 94 | MS(ESIpos): m/z = 534 (M+H) HPLC: Rt = 4.77 min | C |
| 296 |  | 566,89 | 93 | MS(ESIpos): m/z = 566 (M+H) HPLC: Rt = 5.12 min | C |
| 297 |  | 542,01 | 90 | MS(ESIpos): m/z = 542 (M+H) HPLC: Rt = 4.64 min | C |
| 298 |  | 504,03 | 91 | MS(ESIpos): m/z = 504 (M+H) HPLC: Rt = 4.66 min | C |
| 299 |  | 554,09 | 93 | MS(ESIpos): m/z = 554 (M+H) HPLC: Rt = 4.95 min | C |

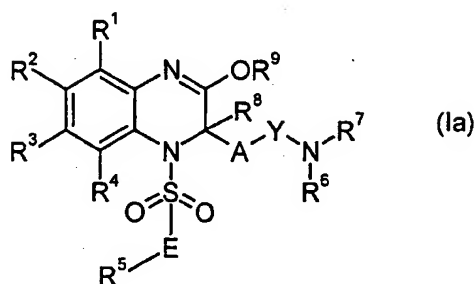
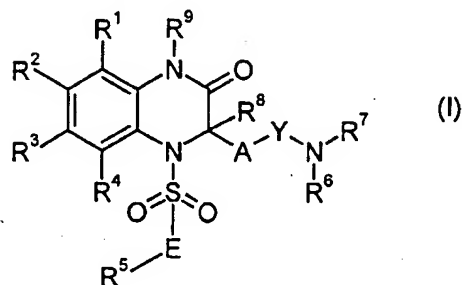
| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 300 |  | 498,99 | 95 | MS(ESIpos): m/z = 499 (M+H) HPLC: Rt = 4.09 min | C |
| 301 |  | 498,99 | 92 | MS(ESIpos): m/z = 499 (M+H) HPLC: Rt = 4.03 min | C |
| 302 |  | 498,99 | 93 | MS(ESIpos): m/z = 499 (M+H) HPLC: Rt = 4.09 min | C |
| 303 |  | 513,02 | 94 | MS(ESIpos): m/z = 513 (M+H) HPLC: Rt = 4.01 min | C |
| 304 |  | 513,02 | 89 | MS(ESIpos): m/z = 513 (M+H) HPLC: Rt = 4.05 min | C |

| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- beute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 305 |  | 513,02 | 87 | MS(ESIpos): m/z = 513 (M+H) HPLC: Rt = 4.04 min | C |
| 306 |  | 533,43 | 92 | MS(ESIpos): m/z = 533 (M+H) HPLC: Rt = 4.52 min | C |
| 307 |  | 560,03 | 94 | MS(ESIpos): m/z = 560 (M+H) HPLC: Rt = 4.58 min | C |
| 308 |  | 501,99 | 94 | MS(ESIpos): m/z = 502 (M+H) HPLC: Rt = 4.68 min | C |
| 309 |  | 517,01 | 97 | MS(ESIpos): m/z = 517 (M+H) HPLC: Rt = 4.07 min | C |

| Bei- spiel | Struktur | MW [g/mol] | Aus- b ute % | LC-MS/MS | LC/MS- Methode |
|---------------|---|---------------|--------------------|---|-------------------|
| 310 |  | 558,10 | 48 | MS(ESIpos): m/z = 558 (M+H) HPLC: Rt = 4.23 min | C |

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und (Ia),



5

in welchen

A für (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

10

E für eine Bindung oder (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

Y für CO oder SO₂ steht,

15

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

20

R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

wobei gegebenenfalls Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gleich oder verschieden mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, oder

für gegebenenfalls mit Halogen oder einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-

5 (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

oder

10 R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-
15 (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

20 wobei gegebenenfalls Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind, worin Phenyl seinerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen oder Methyl substituiert ist,

25 R⁸ für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Fluor substituiertes (C₁-C₃)-Alkyl steht,

R⁹ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

30 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

- 141 -

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

5

A für (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

E für eine Bindung oder (C₁-C₆)-Alkandiyl steht,

10

Y für CO steht,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl oder Carboxy stehen,

15

R⁵ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei gegebenenfalls Aryl und Heteroaryl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

20

25

worin gegebenenfalls Phenoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits gleich oder verschieden mit Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Halogen substituiert sind,

5 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl stehen, oder

10 für gegebenenfalls mit Halogen oder einem Rest ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl und 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl substituiertes (C₁-C₁₀)-Alkyl stehen,

15 wobei gegebenenfalls Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Carbocyclyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, Mono- oder
20 Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl oder 1,4-Dioxa-butan-1,4-diyl substituiert sind,

25 oder

 R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom einen über Stickstoff gebundenen, 4- bis 12-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bilden, der
30 gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy,

- 143 -

5 Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Acyloxy, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Acylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und Phenyl substituiert ist,

10 wobei gegebenenfalls Alkyl, Cycloalkyl und Phenyl ihrerseits gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind, worin Phenyl seinerseits gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen oder Methyl substituiert ist,

15 R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

20 mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

25 A für Methylen steht,

E für eine Bindung steht,

Y für CO steht,

30

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Halogen stehen,

5 R^5 für Phenyl steht, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch ein bis drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Isopropyl, Halogen, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und
10 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl oder 5- bis 8-gliedriges Carbocyclyl stehen, wobei R^6 und R^7 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind und wobei gegebenenfalls Carbocyclyl und Phenyl gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl und Methoxy substituiert ist,

15 R^8 für Wasserstoff steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

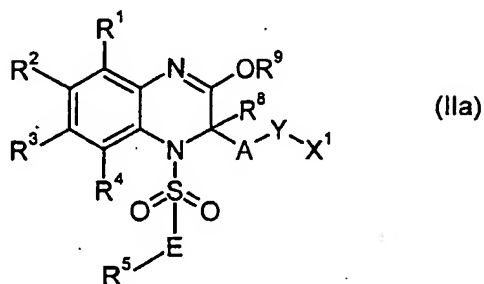
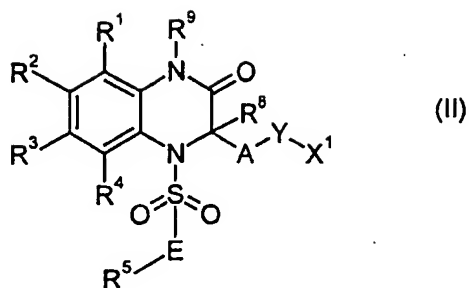
20 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von 2-[3-Oxo-1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoxaliny]-N-phenylacetamid.

25 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (IIa),

- 145 -

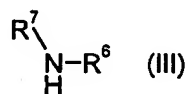


in welchen

A, E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebene
Bedeutung aufweisen, und

X¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

R⁶ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

oder deren Salzen,

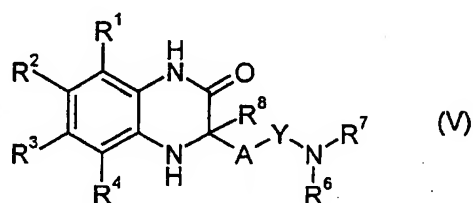
- 146 -

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und
gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln umgesetzt,

oder

5

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (V),



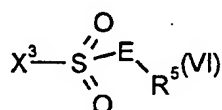
in welcher

10

A, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ und R⁸ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung
aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),

15



in welcher

E und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, und

20

X³ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt.

25

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) nach Anspruch 4.

- 147 -

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 5 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach Anspruch 6 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen.
- 10 9. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/498 A61P29/00 C07D241/50 C07D241/38 C07D405/12
 C07D409/12 C07D401/12 C07D401/06 C07D403/12 C07D413/12
 C07D413/14 C07D513/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P,X | DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219771 order numbers: R473928, R373737, R412708 & "SALOR" 30 October 2001 (2001-10-30), ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC, MILWAUKEE, US --- | 1-3,7,9 |
| P,X | DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219772 order number: F0021-0008 & "Ambinter Exploratory Library" 21 January 2002 (2002-01-21), AMBINTER, F-75016 PARIS, FRANCE --- -/-- | 1-3,7,9 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2002

Date of mailing of the international search report

26/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07416

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219773 order number: AF-399/36428044 & "Compounds for Screening" 1 July 2001 (2001-07-01), SPECS AND BIOSPECS B.V., RIJSWIJK, NETHERLANDS --- | 1-3,7,9 |
| A | DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ROMANENKO, V. D. ET AL: "Condensed and bound quinoxalines. IV. New pathway to arylamides of (1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoxalyl) acetic acid" retrieved from STN Database accession no. 78:136227 XP002219774 cited in the application abstract & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1973), (2), 264-6 , --- | 1-3,7,9 |
| A | STEWART, J. M. ET AL.: "Bradykinin antagonists: present progress and future prospects" IMMUNOPHARMACOLOGY, vol. 43, no. 2-3, 1999, pages 155-161, XP002219770 the whole document --- | 1-9 |
| A | US 6 211 196 B1 (SCHOELKENS BERNWARD ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) claims --- | 1-9 |
| X | DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KURASAWA, YOSHIHISA ET AL: "Substituent effects on the tautomer ratios between the enamine and methylene imine forms in side-chained quinoxalines" retrieved from STN Database accession no. 123:111376 XP002219775 Verbindungen aufgelistet im Feld IT abstract & JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1995), 32(2), 671-4 , --- | 5 |
| | --- | |
| | -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/07416

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | <p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TENNANT, G.: "Heterocyclic N-oxides. II. Nucleophilic reactions of 1,2-dihydro-2-oxoquinoxaline 4-oxide" retrieved from STN Database accession no. 61:18261 XP002219776 Verbindungen mit RN 36848-38-1, 90946-36-4 abstract & J. CHEM. SOC. (1964), (JUNE), 1986-92,</p> | 5 |
| X | <p>--- DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACT SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219777 Order Numbers VIT003359, VIT015735, VIT12253, VIT008855, VIT018788, VIT017295, VIT014461, VIT006606, VIT001177 & "Vitas-M Screening collection" 22 March 2001 (2001-03-22), VITAS-M, CENTER OF MOLECULAR MEDICINE, 1192829 MOSCOW, RUSSIA</p> | 5 |
| X | <p>--- DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 698470, 702923, 756376, 759277, 761694, 763646 XP002219778 & CHEM. HETEROCYCL. COMPD (ENGL. TRANSL.), vol. 9, 1973, page 241</p> | 5 |
| X | <p>--- DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 35517, 33877 XP002219779 & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 74, 1952, pages 5445-5448,</p> | 5 |
| X | <p>--- US 3 635 971 A (YELLIN TOBIAS O) 18 January 1972 (1972-01-18) claims; examples 1-8</p> | 5 |
| X | <p>--- EP 0 509 398 A (HOECHST AG) 21 October 1992 (1992-10-21) claim 1 page 64; examples 5,6</p> | 5 |

EP02/07416

Continuation of I.2

Claim 5 comprises a large number of known compounds. Hence, the search initially yielded a very large number of documents detrimental to novelty. This number is so large that it becomes impossible to determine a subject matter in Claim 5 for which protection might justifiably be sought (PCT Article 6). For these reasons a meaningful search covering the full range of Claim 5 appears impossible. A few relevant documents were cited just by way of illustration.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07416

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 6211196 | B1 | 03-04-2001 | DE 19712960 A1 | 01-10-1998 |
| | | | AU 5965298 A | 01-10-1998 |
| | | | BR 9801132 A | 21-03-2000 |
| | | | CA 2232499 A1 | 27-09-1998 |
| | | | CN 1194978 A | 07-10-1998 |
| | | | CZ 9800914 A3 | 14-10-1998 |
| | | | EP 0867432 A2 | 30-09-1998 |
| | | | HU 9800649 A2 | 28-12-1998 |
| | | | JP 10279563 A | 20-10-1998 |
| | | | NO 981383 A | 28-09-1998 |
| | | | PL 325597 A1 | 28-09-1998 |
| | | | TR 9800543 A2 | 21-10-1998 |
| | | | | |
| US 3635971 | A | 18-01-1972 | NONE | |
| EP 0509398 | A | 21-10-1992 | DE 4142322 A1 | 01-07-1993 |
| | | | AT 205837 T | 15-10-2001 |
| | | | AU 654178 B2 | 27-10-1994 |
| | | | AU 1485392 A | 22-10-1992 |
| | | | CA 2065985 A1 | 16-10-1992 |
| | | | CZ 9201136 A3 | 13-01-1993 |
| | | | DE 59209965 D1 | 17-10-2002 |
| | | | DK 509398 T3 | 14-01-2002 |
| | | | EP 0509398 A1 | 21-10-1992 |
| | | | ES 2164639 T3 | 01-03-2002 |
| | | | HU 61004 A2 | 30-11-1992 |
| | | | IE 921187 A1 | 21-10-1992 |
| | | | IL 101583 A | 16-07-2000 |
| | | | JP 2718595 B2 | 25-02-1998 |
| | | | JP 5148243 A | 15-06-1993 |
| | | | KR 245138 B1 | 02-03-2000 |
| | | | MX 9201760 A1 | 01-10-1992 |
| | | | NZ 242346 A | 22-12-1994 |
| | | | PT 509398 T | 28-02-2002 |
| | | | US 6369057 B1 | 09-04-2002 |
| | | | ZA 9202722 A | 25-11-1992 |

| | | |
|---|--|---|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/498 A61P29/00 C07D241/50 C07D241/38 C07D405/12 C07D409/12 C07D401/12 C07D401/06 C07D403/12 C07D413/12 C07D413/14 C07D513/04 | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Beitr. Anspruch Nr. |
| P, X | DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219771 order numbers: R473928, R373737, R412708 & "SALOR" 30. Oktober 2001 (2001-10-30), ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC, MILWAUKEE, US | 1-3,7,9 |
| P, X | DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219772 order number: F0021-0008 & "Ambinter Exploratory Library" 21. Januar 2002 (2002-01-21), AMBINTER, F-75016 PARIS, FRANCE | 1-3,7,9 |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts |
| 7. November 2002 | | 26/11/2002 |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Kollmannsberger, M |

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219773 order number: AF-399/36428044 & "Compounds for Screening" 1. Juli 2001 (2001-07-01), SPECS AND BIOSPECS B.V., RIJSWIJK, NETHERLANDS</p> | 1-3,7,9 |
| A | <p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ROMANENKO, V. D. ET AL: "Condensed and bound quinoxalines. IV. New pathway to arylamides of (1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoxalyl) acetic acid" retrieved from STN Database accession no. 78:136227 XP002219774 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1973), (2), 264-6 ,</p> | 1-3,7,9 |
| A | <p>STEWART, J. M. ET AL.: "Bradykinin antagonists: present progress and future prospects" IMMUNOPHARMACOLOGY, Bd. 43, Nr. 2-3, 1999, Seiten 155-161, XP002219770 das ganze Dokument</p> | 1-9 |
| A | <p>US 6 211 196 B1 (SCHOELKENS BERNWARD ET AL) 3. April 2001 (2001-04-03) Ansprüche</p> | 1-9 |
| X | <p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KURASAWA, YOSHIHISA ET AL: "Substituent effects on the tautomer ratios between the enamine and methylene imine forms in side-chained quinoxalines" retrieved from STN Database accession no. 123:111376 XP002219775 Verbindungen aufgelistet im Feld IT Zusammenfassung & JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1995), 32(2), 671-4 ,</p> | 5 |

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | <p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TENNANT, G.: "Heterocyclic N-oxides. II. Nucleophilic reactions of 1,2-dihydro-2-oxoquinoxaline 4-oxide" retrieved from STN Database accession no. 61:18261 XP002219776 Verbindungen mit RN 36848-38-1, 90946-36-4 Zusammenfassung & J. CHEM. SOC. (1964), (JUNE), 1986-92,</p> | 5 |
| X | <p>--- DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACT SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; XP002219777 Order Numbers VIT003359, VIT015735, VIT12253, VIT008855, VIT018788, VIT017295, VIT014461, VIT006606, VIT001177 & "Vitas-M Screening collection" 22. März 2001 (2001-03-22), VITAS-M, CENTER OF MOLECULAR MEDICINE, 1192829 MOSCOW, RUSSIA</p> | 5 |
| X | <p>--- DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 698470, 702923, 756376, 759277, 761694, 763646 XP002219778 & CHEM. HETEROCYCL. COMPD (ENGL. TRANSL.), Bd. 9, 1973, Seite 241</p> | 5 |
| X | <p>--- DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 35517, 33877 XP002219779 & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 74, 1952, Seiten 5445-5448,</p> | 5 |
| X | <p>--- US 3 635 971 A (YELLIN TOBIAS O) 18. Januar 1972 (1972-01-18) Ansprüche; Beispiele 1-8</p> | 5 |
| X | <p>--- EP 0 509 398 A (HOECHST AG) 21. Oktober 1992 (1992-10-21) Anspruch 1 Seite 64; Beispiele 5,6 -----</p> | 5 |

Fortsetzung von Feld I.2 .

Anspruch 5 umfasst eine grosse Anzahl bekannter Verbindungen. Daher ergab die Recherche in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in Anspruch 5 eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich des Anspruchs 5 unmöglich. Es wurden nur illustrativ einige relevante Dokumente zitiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

F Id I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07416

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 6211196 | B1 | 03-04-2001 | DE 19712960 A1 01-10-1998 |
| | | | AU 5965298 A 01-10-1998 |
| | | | BR 9801132 A 21-03-2000 |
| | | | CA 2232499 A1 27-09-1998 |
| | | | CN 1194978 A 07-10-1998 |
| | | | CZ 9800914 A3 14-10-1998 |
| | | | EP 0867432 A2 30-09-1998 |
| | | | HU 9800649 A2 28-12-1998 |
| | | | JP 10279563 A 20-10-1998 |
| | | | NO 981383 A 28-09-1998 |
| | | | PL 325597 A1 28-09-1998 |
| | | | TR 9800543 A2 21-10-1998 |
| US 3635971 | A | 18-01-1972 | KEINE |
| EP 0509398 | A | 21-10-1992 | DE 4142322 A1 01-07-1993 |
| | | | AT 205837 T 15-10-2001 |
| | | | AU 654178 B2 27-10-1994 |
| | | | AU 1485392 A 22-10-1992 |
| | | | CA 2065985 A1 16-10-1992 |
| | | | CZ 9201136 A3 13-01-1993 |
| | | | DE 59209965 D1 17-10-2002 |
| | | | DK 509398 T3 14-01-2002 |
| | | | EP 0509398 A1 21-10-1992 |
| | | | ES 2164639 T3 01-03-2002 |
| | | | HU 61004 A2 30-11-1992 |
| | | | IE 921187 A1 21-10-1992 |
| | | | IL 101583 A 16-07-2000 |
| | | | JP 2718595 B2 25-02-1998 |
| | | | JP 5148243 A 15-06-1993 |
| | | | KR 245138 B1 02-03-2000 |
| | | | MX 9201760 A1 01-10-1992 |
| | | | NZ 242346 A 22-12-1994 |
| | | | PT 509398 T 28-02-2002 |
| | | | US 6369057 B1 09-04-2002 |
| | | | ZA 9202722 A 25-11-1992 |